

**Umsetzungen
in der Isatinreihe**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/L.**

**vorgelegt von
Hartmut Schwartz
aus Leipzig**

Marburg/Lahn 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Umsetzungen
in der Isatinreihe**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/L.



vorgelegt von
Hartmut Schwartz
aus Leipzig

Marburg/Lahn 1972

Gedruckt mit Unterstützung
des Marburger Universitätsbundes



Von dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am: 9. Juni 1972

Tag der mündlichen Prüfung : 5. Juli 1972

Berichterstatter : Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme

Mitherberichterstatter : Prof. Dr. K. Hartke

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität in Marburg /Lahn auf
Anregung und unter Leitung von
Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme .

Für seinen stets hilfreichen Rat und
seine großzügige Unterstützung danke
ich Herrn Professor Böhme herzlich.

INHALT

Theoretischer Teil

	Seite
1. Einleitung	1
2. Eigenschaften der Acylamidochlormethane	2
3. Darstellung von N - Chlormethyl - isatin	5
4. Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin	9
4.1. Umsetzungen mit CH - aciden Verbindungen	9
4.1.1. Reduktionsversuche	14
4.2. Umsetzungen mit Aminen	15
4.3. Umsetzungen mit Alkoholaten und Phenolaten	19
4.4. Umsetzungen mit Carbonsäuren	23
4.5. Umsetzungen mit Mercaptanen	25
4.6. Umsetzungen mit Dithiocarbamaten	33
4.6.1. Rotationshinderung	37
4.6.2. Freie Enthalpieberechnungen	42
4.7. Umsetzungen mit sulfinsäuren Natriumsalzen	46
4.7.1. Thiosemicarbazone	46
4.8. Umsetzungen mit Rhodaniden	50
4.8.1. N - Thiocyanatomethyl - isatin	58
4.8.2. N - Isothiocyanatomethyl - isatin	59
5. Darstellung von N - Chlormethyl - 3,3 -dichloroxindol	63
5.1. Umsetzungen mit Rhodaniden	65
5.2. Umsetzungen mit Aminen	67
6. Umsetzungen von Isatin	69
6.1. Umsetzungen mit Chloral	69
6.2. Umsetzungen mit Sulfenylchloriden	70

<u>Praktischer Teil</u>	Seite
Allgemeine Bemerkungen	77
N-Chlormethyl-isatin (<u>8</u>)	78
N-Isatinomethyl-methyl-malonsäure-diäthylester (<u>9</u>)	78
N-Isatinomethyl-phenyl-malonsäure-diäthylester (<u>10</u>)	79
2-(N-Isatinomethyl)-2-phenyl-1, 3-indandion (<u>11</u>)	80
N-Isatinomethyl-diphenyl-acetaldehyd (<u>12</u>)	81
N-Morpholinomethyl-isatin (<u>14</u>)	82
N-Piperidinomethyl-isatin (<u>15</u>)	83
N-Diäthylaminomethyl-isatin (<u>16</u>)	84
N-Pththalimidomethyl-isatin (<u>17</u>)	84
N-Methoxymethyl-isatin (<u>18</u>)	85
N-Äthoxymethyl -isatin (<u>19</u>)	86
N-Propyloxymethyl-isatin (<u>20</u>)	87
N-(2, 2-Dimethyl-äthoxy)-methyl-isatin (<u>21</u>)	87
N-(2, 4-dinitrophenoxy)-methyl-isatin (<u>22</u>)	88
N-(Benzoyloxymethyl)-isatin (<u>23</u>)	89
N-(Methylmercaptomethyl)-isatin (<u>25</u>)	90
N-(Äthylmercaptomethyl)-isatin (<u>26</u>)	91
S-(Isatino-N-methyl)-thioglykolsäure (<u>27</u>)	91
S-(Isatino-N-methyl)-thioglykolsaures Natrium (<u>28</u>)	92
S-(Isatino-N-methyl)-thioglykolsäureäthylester (<u>29</u>)	93
N-(β -Hydroxyäthylmercaptomethyl)-isatin (<u>30</u>)	94
N-(2, 4-Dinitrophenylmercapto-methyl)-isatin (<u>31</u>)	94
N-(2, 5-Dichlorphenylmercapto-methyl)-isatin (<u>32</u>)	95
S-(Isatino-N-methyl)-N, N-dimethyl-dithiocarbamidsäure-ester (<u>36</u>)	95

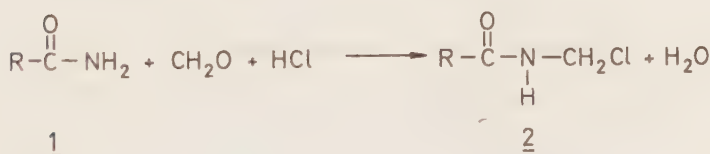
	Seite
S-(Isatino-N-methyl)-N,N-diäthyl-dithiocarbamidsäure-ester (37)	96
S-(Isatino-N-methyl)-N,N-diphenyl-dithiocarbamidsäure-ester (38)	97
S-(Isatino-N-methyl)-N,N-dibenzyl-dithiocarbamidsäure-ester (39)	97
S-(Isatino-N-methyl)-N-3-Oxapentamethylen-dithiocarbamid- säure-ester (40)	98
S-(Isatino-N-methyl)-N-tetramethylen-dithiocarbamidsäure-ester(41)	99
S-(Isatino-N-methyl)-N-pentamethylen-dithiocarbamidsäure-ester (42)	99
S-(Isatino-N-methyl)-N-hexamethylen-dithiocarbamidsäure-ester (43)	100
S-(Isatino-N-methyl)-N,N-diisopropyl-dithiocarbamidsäure-ester(44)	100
S-(Isatino-N-methyl)-N-phenyl-dithiocarbamidsäure-ester (45)	101
N-Isatinomethyl-phenyl-sulfon (47)	102
N-Isatinomethyl-äthyl-sulfon (48)	103
N-Phenylsulfonylmethyl-isatin-3-thiosemicarbazon (50)	103
N-Äthylsulfonylmethyl-isatin-3-thiosemicarbazon (51)	104
N-Phthalimidomethyl-isothiocyanat (59)	105
N-Phthalimidomethyl-thioharnstoff (64)	106
N-Phthalimidomethyl-N'-phenyl-thioharnstoff (65)	107
N-Isatinomethyl-thiocyanat (66)	107
N-Isatinomethyl-isothiocyanat (61)	108
N-Chlormethyl-3, 3-dichloroxindol (67)	109
N-Thiocyanatomethyl-3, 3-dichloroxindol (68)	110
3, 3-Dimorpholino-oxindol (69)	111
3, 3-Bis-(dimethylamino)-oxindol (70)	112
N-Trichlormethylmercapto-isatin (73)	112
N-Phenylmercapto-isatin (75)	113
N-Methylmercapto-isatin (74)	114

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

In neuerer Zeit haben BÖHME und Mitarbeiter in einer Reihe von Arbeiten Darstellungen und Reaktionsverhalten von

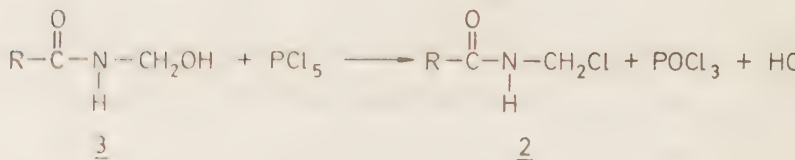
α - halogenierten Säureamiden , - imiden und - imidinen untersucht ^{1) - 3)}. Während ältere Synthesewege die Kondensation von Carbonsäureamiden mit Formaldehyd und Chlorwasserstoff beschreiben ^{4) 5)} und Ausbeuten bis zu 23 % der Theorie angeben,



gelang BÖHME und Mitarbeitern ^{6) - 9)} die Chlorierung der leicht zugänglichen Acylamido - methanole zu Acylamido - chlormethanen mit Phosphorpentachlorid bzw. Phosphor-

-
- 1) F. EIDEN , Dissertation Marburg 1955
 - 2) G. SEITZ, Dissertation Marburg 1965
 - 3) G. MEYER, Dissertation Marburg 1967
 - 4) J. B. RUST u. H. VAN DELDEN, US - Pat. 2399 603, Montclair Research Corp., ref.: C.A. 40, 4229 (1946)
 - 5) K. TERAMURA, T. NIWA u. R. ODA, Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ. 28, 73 (1952), ref.: C.A. 47, 3223 (1953)
 - 6) H. BÖHME u. F. EIDEN, Arch. Pharmaz. 289, 677 (1956)
 - 7) H. BÖHME, Angew. Chem. 69, 185 (1957)
 - 8) H. BÖHME, R. BROESE, A. DICK, F. EIDEN u. B. SCHÜNEMANN Chem. Ber. 92, 1599 (1959)
 - 9) H. BÖHME, R. BROESE u. F. EIDEN, Chem. Ber. 92, 1258 (1959)

trichlorid in absolutem Aether, wobei Ausbeuten von 90 % der Theorie erzielt wurden.



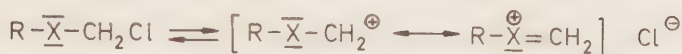
2. Eigenschaften der N - Chlormethylamide

N - Chlormethylamide sind neben der funktionellen Säureamidgruppierung durch die Beweglichkeit und damit Austauschbarkeit des Halogenatoms charakterisiert und zer-
setzen sich mit Wasser relativ schnell. In dieser Reaktivität nehmen sie eine Mittelstellung ein zwischen den

α - halogenierten Aethern bzw. Thioaethern einerseits und den α - halogenierten Aminen andererseits. Da alle diese Verbindungsklassen als gemeinsames Merkmal ein zum halogen-
tragenden Kohlenstoff α - ständiges Heteroatom mit ein-
samem Elektronenpaar besitzen, vermögen sie alle das
Halogen als Anion abzugeben, indem sie ein resonanz -
stabilisiertes Oniumion $\overset{+}{\text{A}}$ ausbilden ¹⁰⁾, wobei die positive

10) N. KREUZKAMP, H. MEERWEIN u. R. STROH
in Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie,
Stuttgart 1960, Bd. V, S. 694.

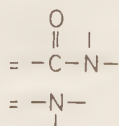
Ladung über ein zwei Atome umfassendes π -Orbital
verschmiert ist.



4

4 A

X = O, S

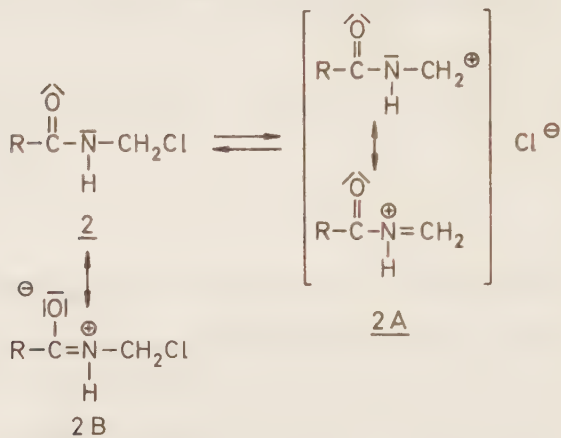


Für die Reaktivität der einzelnen Verbindungsklasse ist
daher nur die Leichtigkeit maßgebend, mit der sie die
Oniumstruktur ausbilden kann. Während bei den α -halo-
genierten Aethern bzw. Thioaethern das Halogenatom
weitgehend durch eine polarisierte Elektronenpaarbindung
an das Molekül gebunden ist, liegt bei den α -haloge-
nierten Aminen das Gleichgewicht zwischen der ionischen
und kovalenten Struktur eindeutig auf der Seite des Salzes ¹¹⁾.

Daß die relativ große Reaktivität des Chloratoms in den
Acylamido-chlormethanen doch wiederum kleiner ist als
in den α -halogenierten Aminen, hat folgenden Grund :
hier tritt eine weitere Grenzform ^{2 B} mit aufgerichteter
Carbonylbindung, die ebenfalls das freie Elektronenpaar

11) H. BÖHME, E. MUNDLOS u. O.E. HERBOTH ,
Chem. Ber. 90, 2003 (1957)

des Stickstoffs beansprucht, in Konkurrenz zur Ausbildung des mesomeriestabilisierten Oniumions 2 A .

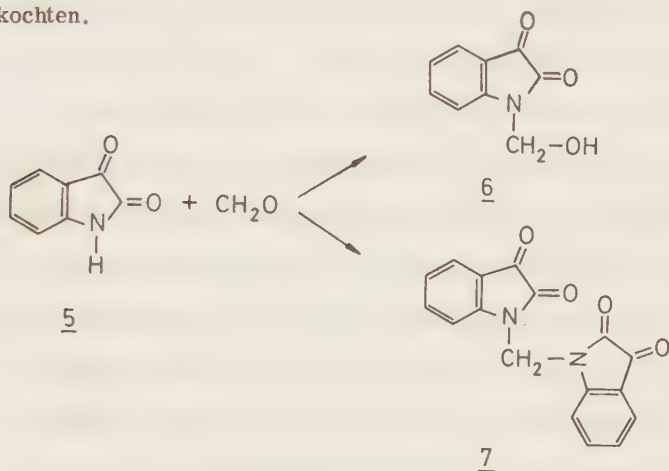


Da N - Chlormethyl - isatin diese Strukturmerkmale aufweist - somit ein relativ reaktives Halogenatom erwarten läßt - und das Grundgerüst Isatin schon lange pharmakologisches Interesse gefunden hatte ¹²⁾, war es meine Aufgabe, N - Chlormethyl - isatin herzustellen und Amidomethylierungen damit durchzuführen, um die Reaktionsprodukte auf pharmakologische Wirksamkeit zu prüfen.

 12) G. EHRHART u. H. RUSCHIG, Arzneimittel,
 Verlag Chemie (1968), S. 782, 1752, 1756.

3. Darstellung von N-Chlormethyl-isatin .

N-Hydroxymethyl-isatin (6) wurde erstmals von REISSERT und HÄNDELER ¹³⁾ rein dargestellt, indem sie Isatin (5) mit einer 32-proz. wässrigen Lösung von Formaldehyd kochten.

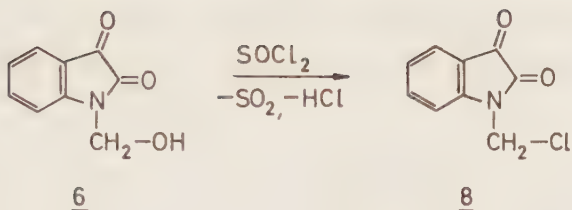


Das neben dem Hauptprodukt 6 anfallende Di-isatinomethan (7) konnte dabei durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol oder Eisessig abgetrennt werden. Nach dieser Vorschrift konnte ich 6 in befriedigenden Ausbeuten herstellen. Zur Chlorierung dieser Methylolverbindung

13) A. REISSERT u. A. HÄNDELER, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 994, (1924).

boten sich verschiedene Möglichkeiten an. SACHS ¹⁴⁾ chlorierte das isomere Phthalimidomethanol mit Phosphoroxychlorid, GABRIEL ¹⁵⁾ und SAKELLARIOS ¹⁶⁾ gelangten zur N - Chlormethyl - Verbindung durch Kochen mit rauchender Salzsäure. Die höchsten Ausbeuten versprach der Weg von BÖHME und Mitarbeitern ⁹⁾, die in abs. Äther mit Phosphorpentachlorid umsetzten. Diesen Weg hatten auch BÖHME und OTTO ¹⁷⁾ eingeschlagen, als sie als erste versuchten, N - Chlormethyl - isatin darzustellen. Da die Autoren zur Abtrennung der Phosphorchloride gegen Ende mit Eiswasser hydrolysierten und dabei vermutlich auch ein größerer Teil des N - Chlormethyl - isatins zerfiel, gelang es ihnen und mir mit dieser Vorschrift nicht, reines N - Chlormethyl - isatin zu erhalten. Erst als ich Thionylchlorid als Chlorierungsmittel verwendete, hatte ich Erfolg.

-
- 14) F. SACHS, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1232 (1898)
15) S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 242 (1908)
16) E. J. SAKELLARIOS, J. Am. chem. Soc. 70, 2822 (1948)
17) H. BÖHME u. H. H. OTTO, Arch. Pharmaz. 300, 922 (1967)



Da bei dieser S_{Ni} - Reaktion nur gasförmige Nebenprodukte auftreten, erwies es sich als äußerst günstig, Thionylchlorid gleichzeitig als Chlorierungs - und Lösungsmittel einzusetzen. Ich kochte dabei N - Hydroxymethyl - isatin (6) 2 Stunden in Thionylchlorid unter Rückfluß und zog das nicht verbrauchte Lösungsmittel am Rotavapor ab. Der zurückbleibende Kristallbrei ließ sich dann gut aus trockenem Tetrachlorkohlenstoff umkristallisieren. Die orangeroten, an der Luft zersetzlichen Kristalle zeigen im 1H - NMR - Spektrum ¹⁸⁾ die Phenylprotonen (a) um 7,5 ppm und die Methylenprotonen (b) bei 5,65 ppm im Verhältnis der Integrale 4 : 2 .

-
- 18) Alle Angaben sind in ppm auf die δ - Skala bezogen. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Spektren bei ca. 40° C aufgenommen, Tetramethylsilan als interner Standard.

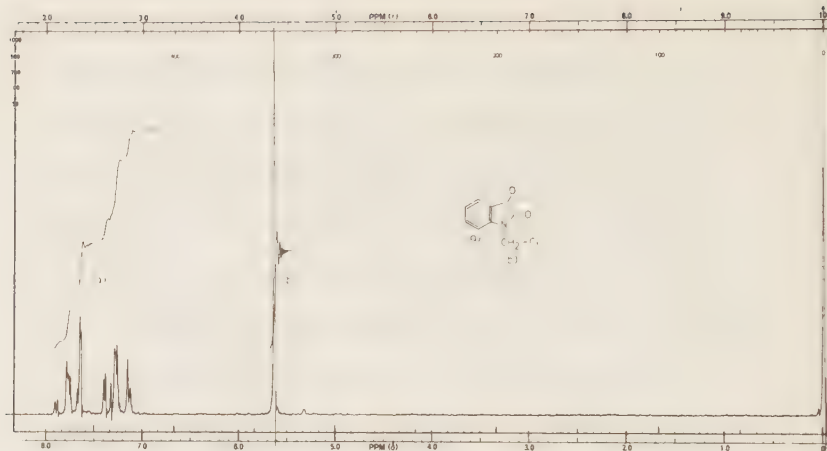


Abb. 1 ^1H - NMR - Spektrum von N - Chlormethyl - isatin (8) in Chloroform - d_1 .

Das Infrarot - Spektrum zeigt die CO - Schwingung bei $1760\text{ cm}^{-1} = 5,68\mu$, die Säureamidschwingung bei $1750\text{ cm}^{-1} = 5,72\mu$,

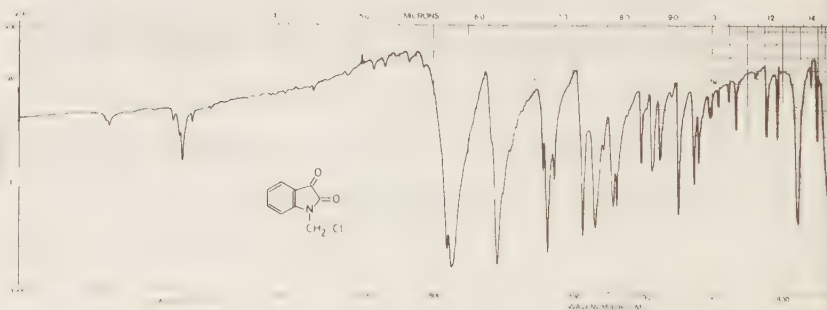


Abb. 2 IR - Spektrum von N - Chlormethyl - isatin (8) (KBr - Preßling).

beide sind durch den Ringeffekt zu höherer Wellenzahl verschoben. Die aromatischen C - H -Protonen absorbieren bei 3055 cm^{-1} $= 3,28\text{ }\mu$, die C - Cl - Schwingung bei $674\text{ cm}^{-1} = 14,85\text{ }\mu$.

4. Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin.

4.1. Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin mit CH -aciden Verbindungen.

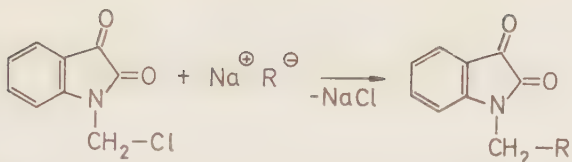
Nachdem VINKLER und SZABO¹⁹⁾ vergeblich versucht hatten, durch Umsetzung von Phthalimido-brommethan mit Natrium-malonester den Phthalimidomethyl - malonester darzustellen, stattdessen Methylen - bis - malonester, Phthalimid und Natriumbromid erhielten, und BÖHME und GREVE²⁰⁾ über derartige Mißerfolge bei der Umsetzung von α - halogenierten Thioäthern mit Phthalimido-chlormethan berichteten, setzten später BÖHME und Mitarbeiter⁹⁾ Monoalkyl - oder Mono-arylmalonester ein, um eine Spaltung des primär entstehenden Phthalimidomethyl - malonesters in Phthalimid und Methylen - bis - malonester unmöglich zu machen. Tatsächlich gelang es ihnen auf diese Weise, zahlreiche Phthalimidomethyl - alkyl- malonester darzustellen, und es lag daher nahe, N - Chlormethyl-

19) E. VINKLER u. J. SZABÓ, Magyar Kémiai Folyóirat (Ung. Z. Chem.) 56, 209 (1950) C. 1953, 7803.

20) H. BÖHME u. H.-G. GREVE, Chem. Ber. 85, 409 (1952)

isatin mit Malonestern umzusetzen, die in der Methylen-
gruppe durch einen Alkyl - oder Arylrest substituiert sind.

Bei diesen Umsetzungen wurde die CH - acide Verbindung
in absolutem, über metallischem Kalium frisch destilliertem
Tetrahydrofuran (THF) gelöst und mit metallischem Natrium
oder Natriumhydrid das entsprechende Salz hergestellt,
das weitgehend in Lösung ging. N - Chlormethyl - isatin (8)
wurde in abs. THF gelöst langsam zugetropft und nach mehr-
stündigem Erhitzen unter Rückfluß war die Reaktion beendet,
wie an den ausgeschiedenen Mengen an Natriumchlorid durch
Volhard - Titration leicht festgestellt werden konnte. Im
einzelnen wurden die Verbindungen hergestellt, die in der
folgenden Tabelle zusammengefaßt sind.



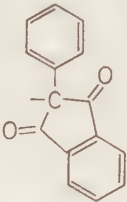
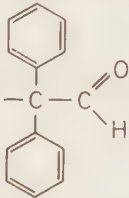
Nr.	R	Schmp. °C	Ausb. %
<u>9</u>	$ \begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} $	98	65
<u>10</u>	$ \begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} $	301	59
<u>11</u>		179	95
<u>12</u>		285	47

Tabelle 1 Umsetzungsprodukte von N - Chlormethyl - isatin
mit CH-aciden Verbindungen

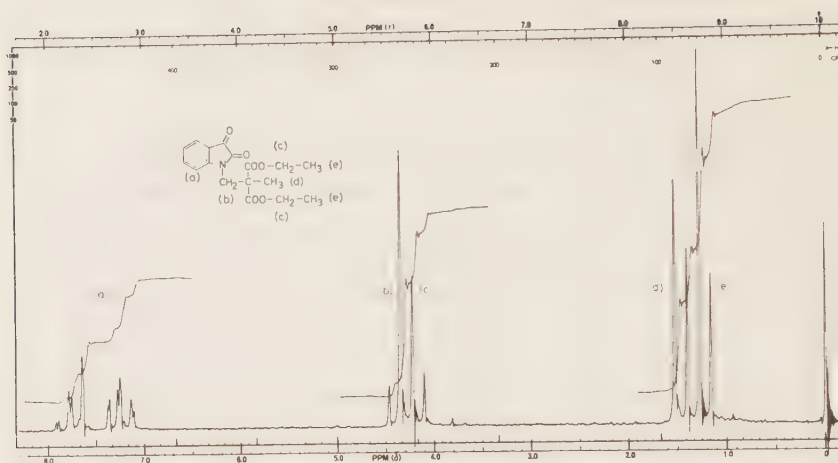


Abb. 3 ^1H - NMR - Spektrum von N - Isatinomethyl - methyl - malonsäure - diäthylester (9) in Chloroform - d_1 .

a : 7,5 ppm (m)

b : 4,35 ppm (s)

c : 4,28 ppm (q)

d : 1,51 ppm (s)

e : 1,26 ppm (t)

Die Buchstaben hinter den chemischen Verschiebungen geben die Signalart an.

s Singulett, d Dublett, t Triplett, q Quadruplett, m Multiplett

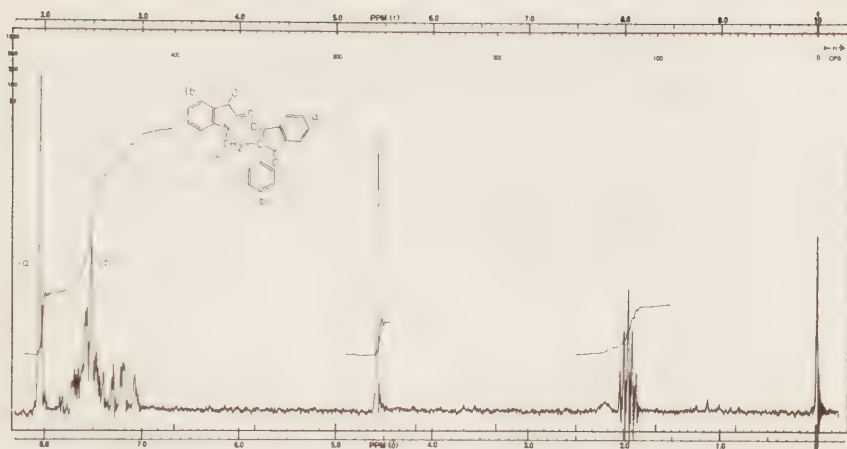
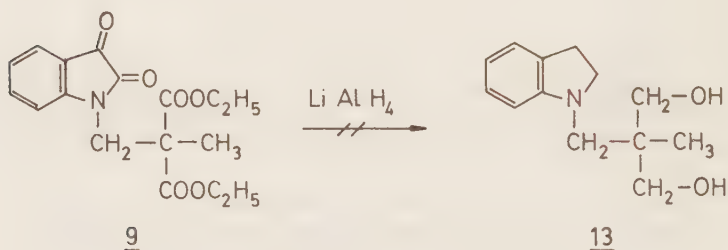


Abb. 4 ^1H - NMR - Spektrum von 2 - (N - Isatinomethyl) -
2 - phenyl - 1,3 - indandion (11) in Acetonitril - d_3
a : 8,05 ppm (s) b : 7,4 ppm (m) c : 4,56 ppm (s)

Mit 2 - Methyl - acetessigsäure - äthylester als CH - acider
Komponente konnten trotz mehrfacher Änderung der Ver-
suchsbedingungen nur Zersetzungsprodukte erhalten werden.

4.1.1. Reduktionsversuche von 9 zum γ -Aminoalkohol

Das Isatingerüst ist schon oft und mit den verschiedensten Reduktionsmitteln reduziert worden ²¹⁾²²⁾. Zahlreiche Versuche jedoch, Isatinomethyl - methyl - malonsäure - diaethylester (9) in den pharmakologisch interessanten γ -Aminoalkohol 13 zu überführen, schlugen fehl.



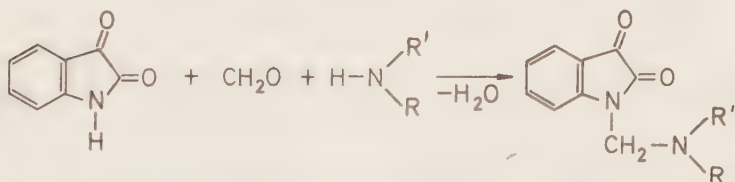
Beim Aufarbeiten erhielt ich jedesmal nur hochviskose Zersetzungsprodukte.

21) R. ROBINSON, Chem. Rev. 69, 794 (1969)

22) C. B. HUDSON u. A. V. ROBERTSON, Austral. J. Chem. 20, 1699 (1967)

4.2. Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin mit Aminen.

Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin mit sekundären Aminen führten erwartungsgemäß zu Isatin - N - Mannich - basen, einer Substanzklasse, die früher schon durch direkte Kondensation äquimolarer Mengen von Isatin , Formaldehyd und sek. Amin nach Art einer Mannich - Reaktion hergestellt worden war ²³⁾²⁴⁾.

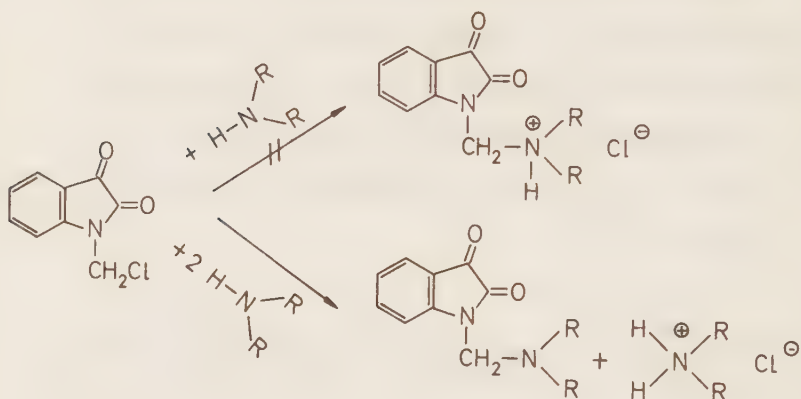


Bei den von mir gewählten Reaktionsbedingungen mußte ich so verfahren, daß ich zu der Lösung von N - Chlormethyl - isatin in abs. THF die doppelmolare Menge des Amins in etwas abs. THF gelöst langsam und in der Kälte zutropfte. Es schieden sich spontan Kristalle ab, die NMR - spektroskopisch als das Hydrochlorid des entsprechenden Amins identifiziert werden konnten. Das bei der Reaktion freiwerdende Proton des Amins protonierte also nicht die Isatin - N - Mannichbase, sondern zuerst das noch nicht umgesetzte Amin, welches somit der Reaktion entzogen war. Das Hydrochlorid wurde abgetrennt und aus dem

23) A. EINHORN u. M. GÖTTLER, Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 4850 (1909)

24) H. HELLMANN u. J. LÖSCHMANN, Chem.Ber. 87, 1684 (1954)

Filtrat konnte durch Einengen des Lösungsmittels die Base isoliert werden.



Nr.	R	Schmp. °C	Ausb. %
<u>14</u>		187	89
<u>15</u>		144	82
<u>16</u>	$\diagup \text{C}_2\text{H}_5$ $\diagdown \text{C}_2\text{H}_5$	70	73

Tabelle 2 Dargestellte Isatin - N - Mannichbasen

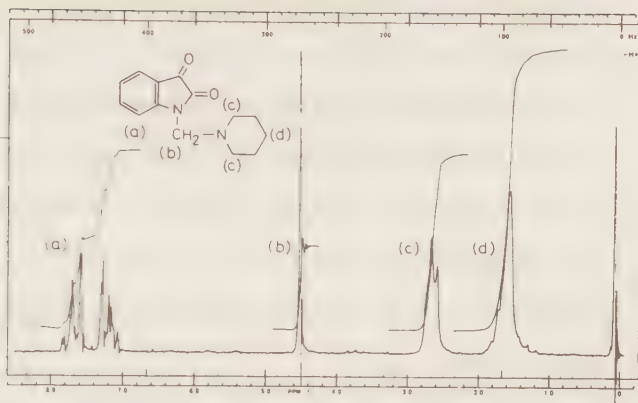


Abb. 5 ^1H - NMR - Spektrum von N - Piperidinomethyl - isatin (15) in Chloroform - d_1

a : 7,4 ppm (m) b : 4,46 ppm (s) c : 2,56 ppm (d)
d : 1,50 ppm (s)

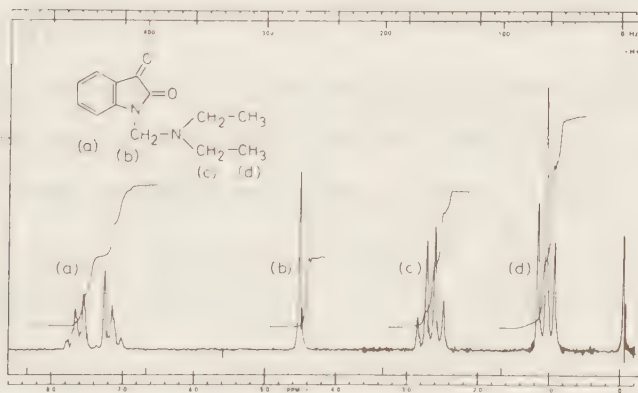


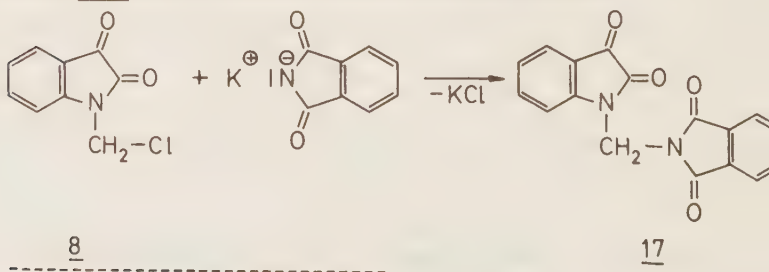
Abb. 6 ^1H - NMR - Spektrum von N - Diäthylaminomethyl - isatin (16) in Chloroform - d_1

a : 7,4 ppm (m) b : 4,56 ppm (s) c : 2,71 ppm (q)
d : 1,08 ppm (t)

Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine abs. aetherische Lösung konnten die Salze nicht ausgefällt werden, es bildete sich nur ein viscoses Polymerisat. Über ähnliche Schwierigkeiten berichteten auch schon HELLMANN und LÖSCHMANN²⁴⁾, die vergeblich versuchten, die entsprechenden Methojodide herzustellen, nachdem dies mit den Basen von Phthalimid und Succinimid gelungen war. Sie machten sterische Gründe für das Mißlingen verantwortlich.

In neuerer Zeit haben VARMA und Mitarbeiter²⁵⁾²⁶⁾ durch Mannich-Kondensation eine ganze Reihe von Isatin - N - Mannichbasen hergestellt und bei diesen Substanzen eine erstaunlich hohe Aktivität gegen Poliomyelitis, Herpes und Parainfluenza-Viren festgestellt²⁷⁾.

Sehr glatt verlief die Reaktion von N - Chlormethyl- isatin mit dem Kaliumsalz des Phthalimids, und N - Phthalimidomethyl- isatin (17) konnte in guten Ausbeuten erhalten werden.



25) R. S. VARMA u. W. L. NOBLES, J. Heterocycl. Chem. 3, 462 (1966)

26) R. S. VARMA, J. Chromatogr. 28, 478 (1967)

27) R. S. VARMA u. W. L. NOBLES, J. med. Chem. 10, 510 (1967)

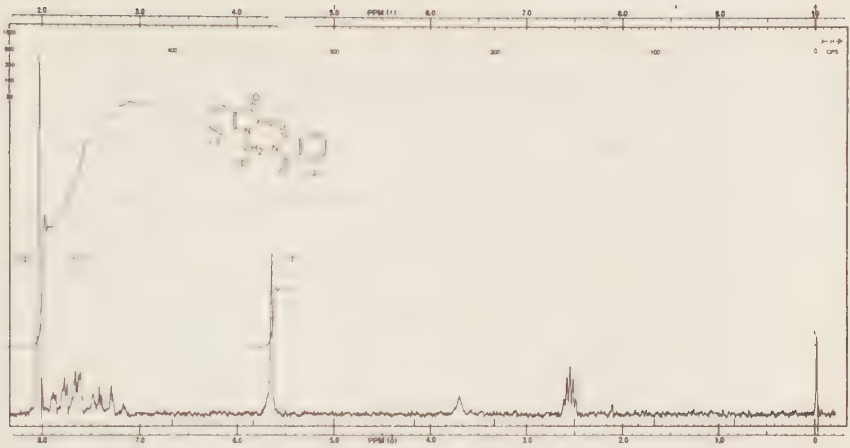


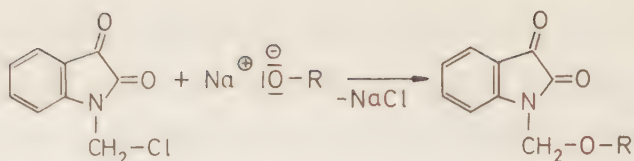
Abb. 7 ^1H - NMR - Spektrum von N - Phthalimidomethyl-isatin (17)
in Dimethylsulfoxid - d_6
a : 8,03 ppm (s) b : 5,66 ppm (s) c : 7,5 ppm (m)

4.3. Umsetzungen von N - Chlormethyl - Isatin mit Alkoholaten und Phenolaten.

Setzt man N - Chlormethyl - isatin mit Alkoholaten oder Phenolaten um, so kommt man zu den aliphatischen bzw. aromatischen Aethern.

Hierbei wurde das Alkylhalogenid in wasserfreiem Alkohol gelöst und zu dem entsprechenden Alkoholat getropft. Nach einstündigem Erhitzen wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in einer Chloroform - Wasser - Mischung ausgeschüttelt, und die nach dem Abziehen der organischen Phase zurückbleibende, dunkelröte bis schwarzbraune Schmiere kristallisierte beim Kühlen und Reiben mit dem Glasstab aus.

Die in der folgenden Tabelle zusammengefaßten Aether konnten auf diese Weise hergestellt werden.



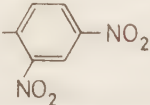
Nr.	R	Schmp. °C	Ausb. %
<u>18</u>	-CH ₃	91	66
<u>19</u>	-C ₂ H ₅	81	78
<u>20</u>	-C ₃ H ₇	76	55
<u>21</u>	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---C---CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	69	80
<u>22</u>		200	59

Tabelle 3 Dargestellte N-Isatinomethyl-alkyl-äther

Das Umsetzungsprodukt mit Natriumphenolat konnte trotz chromatographischer Reinigung mittels einer basischen Aluminium-oxidsäule und wochenlangen Stehenlassens im Kühlschrank nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Aufgrund des hohen pK_s - Wertes von 2,4 - Dinitrophenol ²⁸⁾ wurde diese Verbindung - abweichend von der Tabelle - als Säure mit Triäthylamin als Protonenacceptor zu 22 umgesetzt. Während 18 - 21 aus Ligroin umkristallisiert werden konnte, mußte hier Acetonitril verwendet werden.

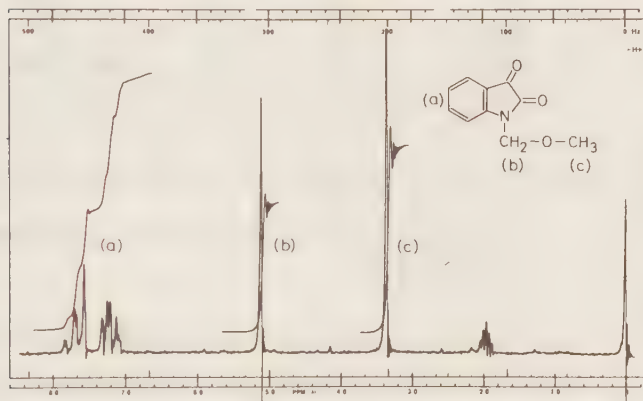


Abb. 8 ¹H- NMR-Spektrum von N - Methoxymethyl - isatin (18)
in Acetonitril - d₃
a : 7,4 ppm (m) b : 5,11 ppm (s) c : 3,35 ppm (s)

28) H.R. CHRISTEN, Grundlagen der organischen Chemie,
Verlag Sauerländer Aarau 1970, S. 348.

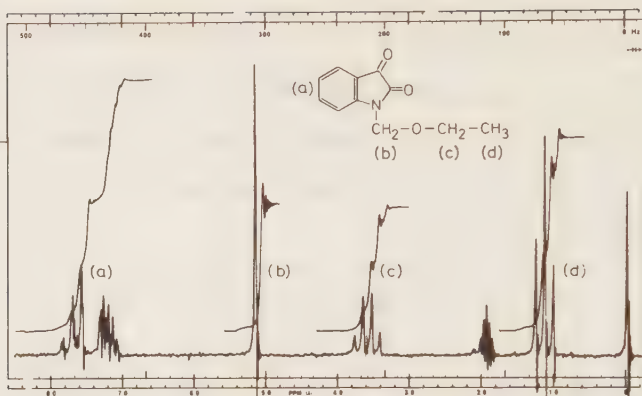


Abb. 9 ^1H - NMR - Spektrum von N - Äthoxymethyl - isatin (19) in Acetonitril - d_3

a : 7,4 ppm (m) b : 5,18 ppm (s) c : 3,61 ppm (q)
d : 1,13 ppm (t)

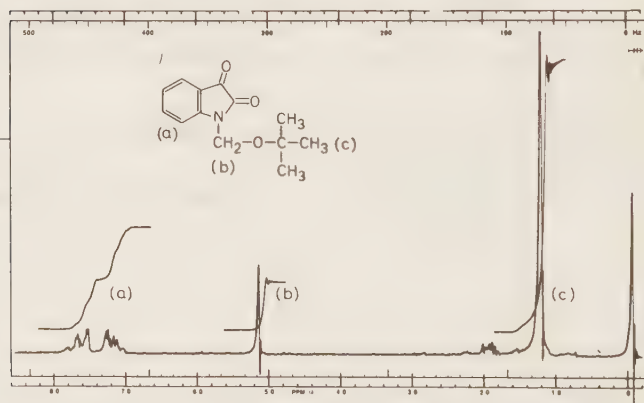


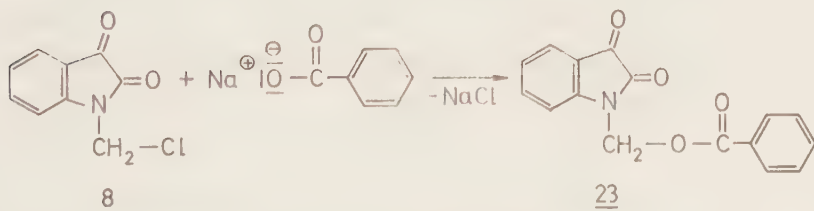
Abb. 10 ^1H - NMR - Spektrum von N-(2,2-Dimethyläthoxymethyl)-isatin (21) in Acetonitril - d_3

a : 7,4 ppm (m) b : 5,20 ppm (s) c : 1,26 ppm (s)

N - Äthoxymethyl - isatin (19) wurde pharmakologisch getestet und war bei der Prüfung auf blutzuckersenkende Wirkung bei der nebenmierenlosen und bei der normalen Ratte nur angedeutet und gegenüber der Vergleichssubstanz Iliobromin wesentlich weniger wirksam. Es kann daher kein therapeutisches Interesse beanspruchen.

4.4. Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin mit Carbonsäuren

Aufgrund der Beweglichkeit des Halogenatoms war auch eine erfolgreiche Umsetzung mit den Natriumsalzen von Carbonsäuren zu erwarten. Ich löste hierzu N - Chlormethyl - isatin in abs. THF und versetzte mit der äquivalenten Menge Natriumbenzoat. Nach dem Kochen unter Rückfluß wurde von Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat eingengt, und beim Kühlen ließ dann schon fast analysenrein der Isatinomethylbenzoesäure (23) in goldgelben Plättchen an.



Auf weitere, sicherlich leicht durchführbare Estersynthesen wurde verzichtet, da ich zu dieser Zeit von einer Veröffentlichung

Auch sehr empfindliche Säuren, wie Phenoxymethylpenicillin lassen sich auf diese Weise ohne Zerstörung ihrer Struktur verestern.

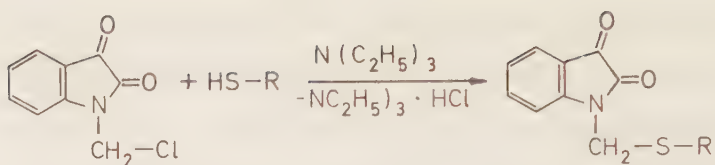
4.5. Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin mit Mercaptanen

Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin mit Mercaptanen sollten zu den entsprechenden Thioaethern führen. Hierfür war es nicht nötig, Mercaptan in das Mercaptid zu überführen, da durch das Fehlen zwischenmolekularer Assoziation die Mercaptane erheblich stärker saure Eigenschaften aufweisen als die Alkohole³⁰⁾.

Zweckmäßig dagegen war das Arbeiten unter Stickstoffatmosphäre, da Mercaptane bekanntlich schon durch Luftsauerstoff leicht zu Disulfiden oxidiert werden.

Ich löste N - Chlormethyl - isatin in abs. THF, gab die äquimolare Menge des Mercaptans zu und tropfte unter Rühren die ebenfalls genau äquivalente Menge von Triäthylaminem. Die nach dem Aufarbeiten erhaltene rote Schmiere kristallisierte meist nach 2 Tagen im Kühlschrank durch und konnte dann umkristallisiert werden.

30) A. SCHÖBERL u. A. WAGNER in Houben Weyl,
Methoden der org. Chemie, Stuttgart 1955, IX, S. 42.



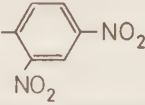
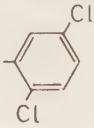
Nr.	R	Schmp. °C	Ausb. %
<u>25</u>	- CH ₃	125	67
<u>26</u>	- C ₂ H ₅	118	72
<u>27</u>	- CH ₂ -COOH	183	69
<u>28</u>	- CH ₂ -COO [⊖] Na [⊕] · 2 H ₂ O	144	100
<u>29</u>	- CH ₂ -COOC ₂ H ₅	114	83
<u>30</u>	- CH ₂ -CH ₂ -OH	118	64
<u>31</u>		201	64
<u>32</u>		168	71

Tabelle 4 Umsetzungsprodukte von N -Chlormethyl - isatin
mit Mercaptanen.

Nicht zur Kristallisation konnte das Reaktionsprodukt mit Benzylmercaptan gebracht werden, wogegen spontan N - (2, 5-Dichlorphenylmercapto-methyl)-isatin (32) kristallisierte, was sicherlich auf den - I-Effekt der Halogene und auf die dadurch bedingte erhöhte Polarität der Molekel zurückzuführen ist. Denn durch den noch stärker polarisierend wirkenden - M-Effekt der beiden Nitrogruppen kristallisierte der Thioether 31 schon beim Einengen des Lösungsmittels aus. Beide konnten dementsprechend auch nur aus Acetonitril umkristallisiert werden. Aufgrund der größeren Nucleophilie des Schwefels alkylierte 2 - Mercaptoethanol erwartungsgemäß am Schwefel und nicht am Sauerstoff.

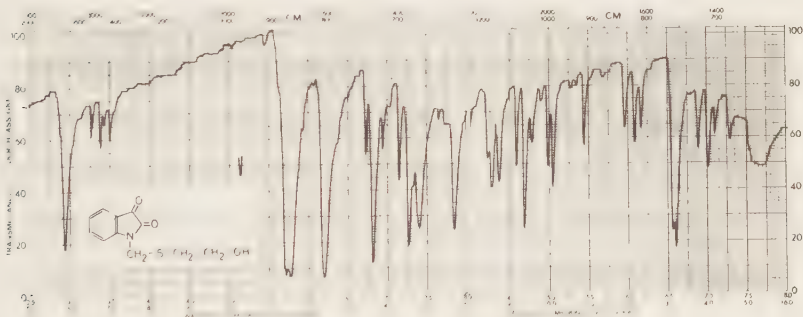
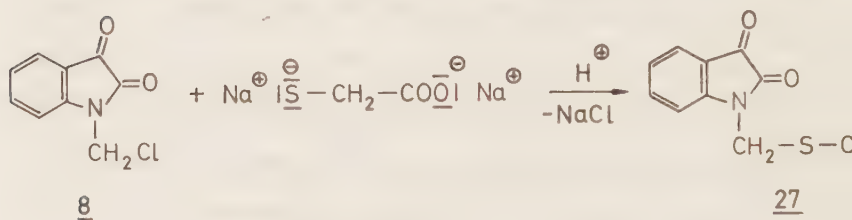


Abb. 11 IR - Spektrum von N - (β - Hydroxyäthylmercaptomethyl)-isatin (30) (KBr - Preßling)

Im Infrarotspektrum von N-(β -Hydroxyäthylmercaptomethyl)-isatin (30) ist die OH-Bande bei $3400 \text{ cm}^{-1} = 2,94 \mu$ eindeutig zuzuordnen.

Zur Herstellung der Carbonsäure 27 wurde ein anderer Weg eingeschlagen ³¹⁾. 1 Mol Thioglykolsäure wurde mit 2 Mol wässrige Natronlauge in das Dinatriumsalz überführt und nach Zugabe von 1 Mol N - Chlormethyl-isatin 3 Tage kalt gerührt. Jetzt konnte die freie Säure durch Zugabe von Schwefelsäure ausgefällt werden.



Da diese Verbindung aufgrund ihrer Struktur Wirkung gegen Grampositive und Gramnegative Bakterien versprach ³²⁾, wurde zur besseren Applikation das Natriumsalz hergestellt, indem ich mit der genau äquivalenten Menge Natriumhydrogencarbonat in einer Chloroform-Wasser-Mischung mehrmals ausschüttelte. Aus der wässrigen Phase konnte das Natriumsalz rein erhalten werden. Es ließ sich aus wenig Wasser umkristallisieren und enthielt 2 Mol Kristallwasser.

-
- 31) HOUBEN-WEYL, Methoden der org. Chemie, IX, S.107 (1955)
 32) DBP 1 643 711 (12.12.1968), C.H.Boehringer Sohn, ref.: Schnellber.Höchst B 26 - 133/ 1970 S. 87

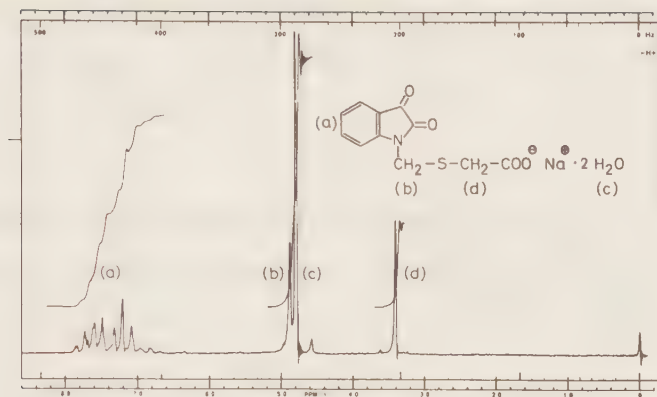
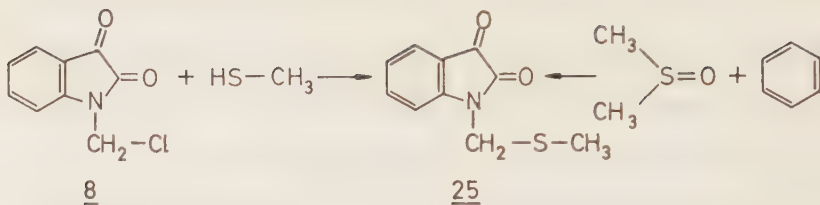


Abb. 12 ^1H -NMR-Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-thioglykolsaurem Natrium (28) in Deuteriumoxyd, Trimethylsilyl-propansulfonsaures Natrium als innerer Standard

Die Phenylprotonen (a) zeigen ein Multiplett um 7,4 ppm, die N - Methylenprotonen (b) ein scharfes Singulett bei 4,88 ppm, die Methylenprotonen (d) ebenfalls ein Singulett bei 3,40 ppm. Der Wasserspeak (c) kommt bei 4,80 ppm. Nach 24 -stündigem Erhitzen auf 100⁰ C in der Trockenpistole verliert die Verbindung 1 Mol Kristallwasser.

Den Thioaether 25, der von mir durch Einleiten von trockenem, gasförmigen Methylmercaptan in die Lösung von N - Chlormethylisatin in abs. THF dargestellt wurde, konnte OTTO ³³⁾ isolieren, indem er Isatin mit trockenem Dimethylsulfoxid umsetzte.

33) H.H. OTTO, Pharm. Zentralh. 107, 444 - 6 (1968)



Er formulierte dabei einen nucleophilen Angriff des Stickstoffs am positivierten Schwefel und nachfolgende Umlagerung unter Wasser-
austritt.

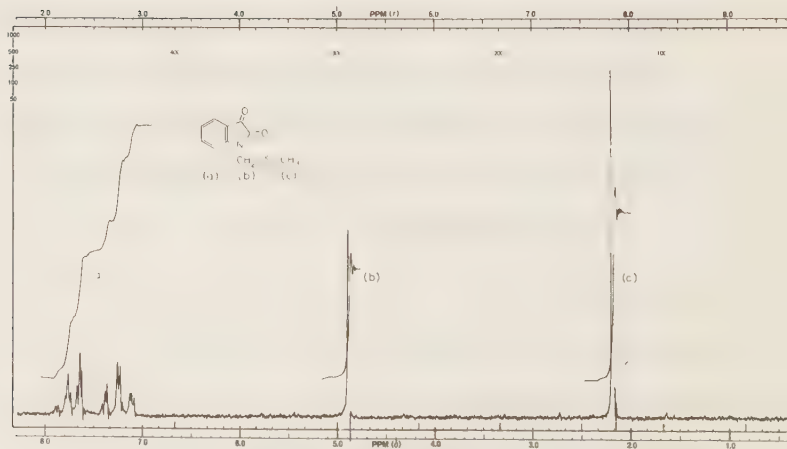
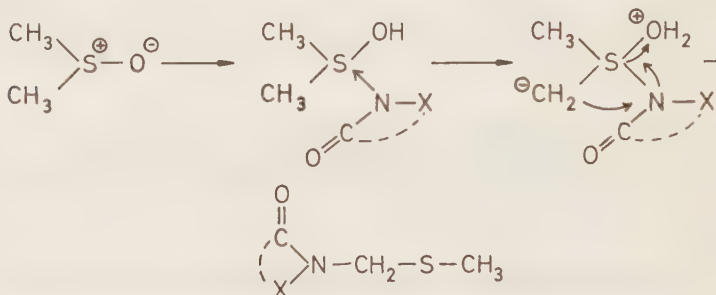


Abb. 13 ^1H -NMR-Spektrum von N-(Methylmercaptomethyl)-
isatin (25) in Chloroform- d_1
a : 7,5 ppm (m) b : 4,88 ppm (s) c : 2,20 ppm (s)

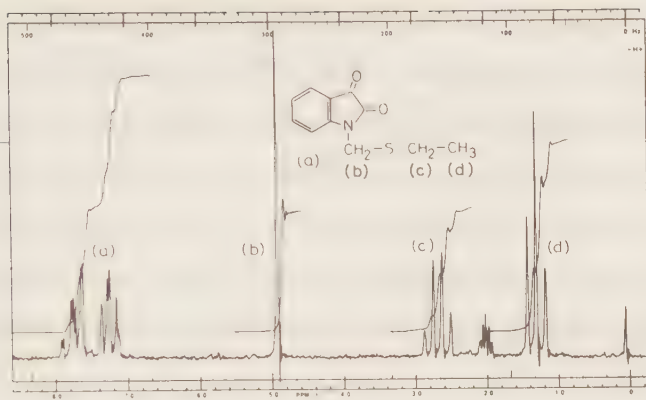


Abb. 14 ^1H -NMR-Spektrum von N-(Äthylmercaptomethyl)-isatin (26) in Acetonitril- d_3

a : 7,5 ppm (m) b : 4,86 ppm (s) c : 2,63 ppm (q)
d : 1,25 ppm (t)

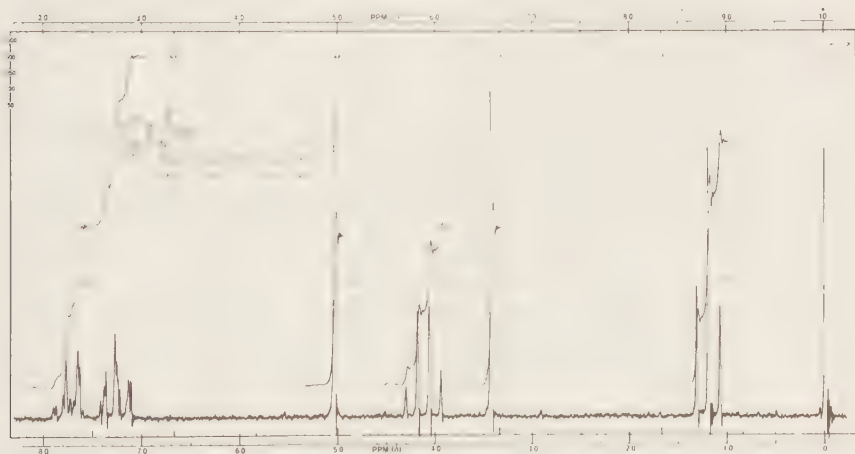


Abb. 15 ^1H -NMR-Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-thioglykolsäureäthylester (29) in Chloroform- d_1

a : 7,5 ppm (m) b : 5,05 ppm (s) c : 4,11 ppm (q)
d : 3,43 ppm (s) e : 1,20 ppm (t)

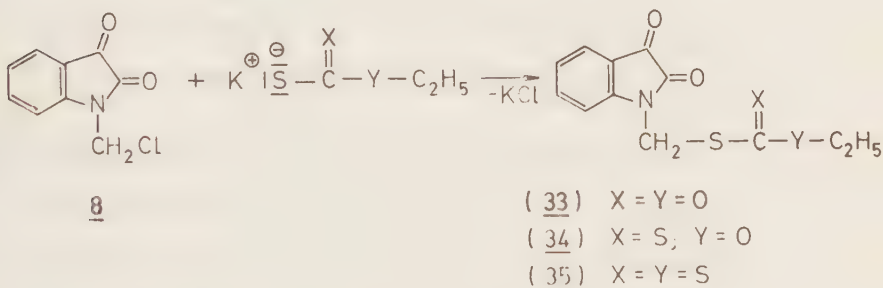
Interessant ist es, die ^1H -NMR-Spektren der Sauerstoff- und Schwefelanalogen zu vergleichen. Aufgrund der kleineren Elektronegativität ³⁴⁾ des Schwefels gegenüber dem Sauerstoff vermag er auch nur in geringerem Maße von benachbarten Gruppen Elektronen fortzuziehen. Da ferner die Kohlenstoff-Schwefel-Bindung stark anisotrop ist, findet bei den Schwefelverbindungen eine Verschiebung der Signale zu höherem Feld statt.

Nr.	Verbindung	X = O		X = S		Differenz chem. Verschl.	
		(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
<u>18</u> <u>25</u>	$\begin{array}{c} \diagup \text{N}-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \quad \quad (a) \quad \quad \quad (b) \end{array}$	5,11	3,35	4,88	2,20	0,23	1,15
<u>19</u> <u>26</u>	$\begin{array}{c} \diagup \text{N}-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \quad \quad (a) \quad \quad \quad (b) \end{array}$	5,18	3,61	4,86	2,63	0,32	0,98
<u>22</u> <u>31</u>	$\begin{array}{c} (a) \quad \quad (b) \\ \diagup \text{N}-\text{CH}_2-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2 \\ \diagdown \quad \quad \quad \text{NO}_2 \end{array}$	6,10	8,60	5,70	8,41	0,40	0,19

Tabelle 5 Chem. Verschiebungen in den Sauerstoff- und Schwefelanalogen in ppm

34) L. PAULING, Die Natur der chem. Bindung, Weinheim 1962, S. 89

Über die Darstellung von N - Isatinomethyl-thiokohlensäure-ester haben BÖHME und OTTO ¹⁷⁾ bereits berichtet. Bei der Reaktion von N - Chlormethyl-isatin mit dem Kaliumsalz des Thiokohlensäure-O-äthylesters erhielten sie den Thiokohlensäure-O-äthylester-S-(isatino-N-methyl)-ester (33), mit Kaliumäthyl-xanthogenat und dem Kaliumsalz des Trithiokohlensäuremonoäthylesters die entsprechenden Dithio (34)- und Trithiokohlensäureester (35) von N-Methyl-isatin.



Alle Verbindungen kristallisieren sehr gut und weisen eine mit steigender Zahl der durch Schwefel ersetzten Sauerstoffatome bathochrome Verschiebung von gelb nach rot auf.

1.6. Umsetzungen von N - Chlormethyl - isatin mit Natrium-dithiocarbamaten.

Einige Alkyldithiocarbamate haben in letzter Zeit Interesse als Fungicide gefunden ³⁵⁾. Die Natriumsalze der Dithiocarbamid-

35) M. PIANKA, J.D. EDWARDS u. C.B.F. SMITH
 J. ser. Food Agr 17, 407-16 (1966) ref.: C.A. 66, 212 (1967)

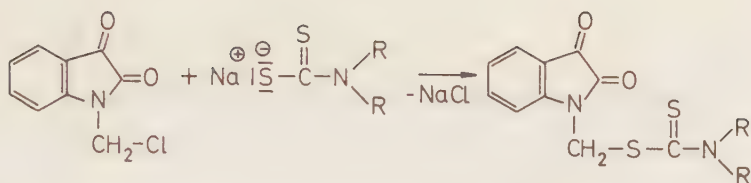
säure bzw. die der disubstituierten Säure sind durch Umsetzung von primärem bzw. sekundärem Amin mit Schwefelkohlenstoff und Alkalihydroxyd leicht zugänglich ³⁶⁾.

Die Darstellung von S-(Isatino-N-methyl)-N, N - dialkyl-dithiocarbamidsäure-estern schien aus pharmakologischen Gründen besonders interessant und sollte aus den Natriumsalzen mit N-Chlormethyl-isatin in wasserfreiem Medium zugänglich sein. Als besonders geeignet hat sich jedoch die Vorschrift von CHIEN - PEN LO ³⁷⁾ erwiesen, der Natriumdithiocarbamat mit Alkylhalogeniden in wässrigem Milieu umgesetzt hatte.

N-Chlormethyl-isatin wurde hierzu in trockenem Aceton gelöst und zu der kalten, gesättigten Lösung des Dialkyl-dithiocarbamid-sauren Natriums in Wasser gegeben. Spontan schied sich in den meisten Fällen ein rotes Oel ab, das bei Zugabe von Eiswasser kristallisierte und nach dem Abtrennen gut umkristallisiert werden konnte. Auf diesem Wege konnten die in Tabelle 6 zusammengefaßten Verbindungen hergestellt werden.

36) W.F. HESTER, US-Pat. 2 317 765 (27.4.42); Röhm u. Haas C
ref.: C.A. 37, 6082 (1943)

37) CHIEN-PEN LO, J.org.Chem. 26, 3592 (1961)



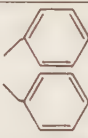
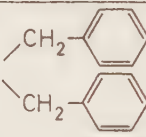
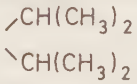
Nr.	R	Schmp. °C	Ausb. %
<u>36</u>		228	92
<u>37</u>		108	85
<u>38</u>		166	75
<u>39</u>		136	90
<u>40</u>		187	87
<u>41</u>		197	79
<u>42</u>		188	85
<u>43</u>		159	84
<u>44</u>		120	90
<u>45</u>		133	82

Tabelle 6 Umsetzungsprodukte von N-Chlormethyl-isatin mit Dialkyl-dithiocarbamidsauren Natriumsalzen.

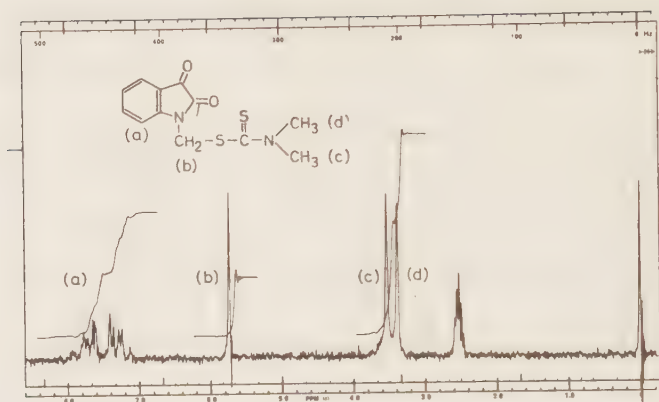


Abb. 16 ¹H-NMR-Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-N,N-dimethyldithiocarbamidsäureester (36) in Dimethylsulfoxyd-d₆

a : 7,5 ppm (m) b : 5,73 ppm (s) c : 3,53 ppm (s)
d : 3,36 ppm (s)

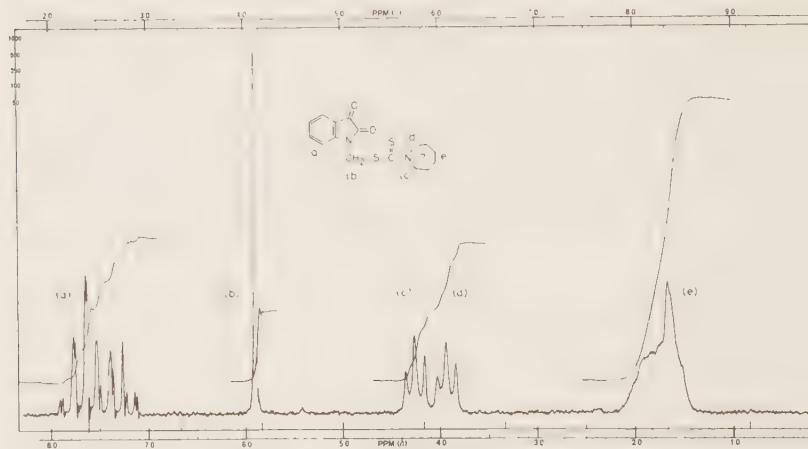
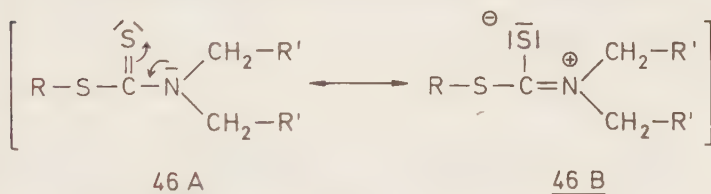


Abb. 17 ¹H-NMR-Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-N-hexamethylenedithiocarbamidsäureester (43) in Chloroform-d₁

a : 7,5 ppm (m) b : 5,91 ppm (s) c : 4,26 ppm (t)
d : 3,95 ppm (t) e : 1,75 ppm (m)

4.6.1. Rotationshinderung

Beim Betrachten der ^1H -NMR-Spektren dieser Verbindungen fällt auf, daß zum Carbamidstickstoff α -ständige Methylenprotonen magnetisch nicht äquivalent sind, was auf eine verschiedene chemische Umgebung schließen läßt. Dies ist auf eine sterische Hinderung der Rotation um die C-N-Bindung zurückzuführen, die durch Annahme der Grenzstruktur 46 B zu erklären ist.



Über derartige Rotationshinderungen bei Dithiocarbamaten und anderen Systemen berichteten auch schon VAN DER WERF und ENGBERTS ³⁸⁾.

Mit der Zunahme der dipolaren Grenzstruktur 46 B nimmt ebenfalls die π -Elektronendichte der C-N-Bindung zu, was eine Erhöhung der Energiebarriere um diese Bindung zur Folge hat. Durch Energiezufuhr, wie beispielsweise Temperaturerhöhung bei der Kernresonanzmessung, gelingt es, die Rotationsbarriere zu überschreiten, so daß auf Grund der dann eintretenden freien Drehbarkeit die Protonen magnetisch äquivalent sind.

38) S. VAN DER WERF u. I. B. ENGBERTS, Rec.Trav.Chim. Pays -Bas 89, 423 (1970)

Im Folgenden sollen als Beispiel die Umwandlungen eines Sextetts in ein Quadruplett, zweier Triplets in ein Triplett und eines Dubletts in ein Singulett aufgezeigt werden.

Bei dem S-(Isatino-N-methyl)-N,N-diäthyl-dithiocarbamid-säure-ester (37) sollten die Methylenprotonen der Äthylgruppen ein Quadruplett erwarten lassen. Beobachtet wurde jedoch ein scheinbares Sextett, das durch zwei Quadrupletts mit verschiedenen chemischen Verschiebungswerten entstanden sein könnte.

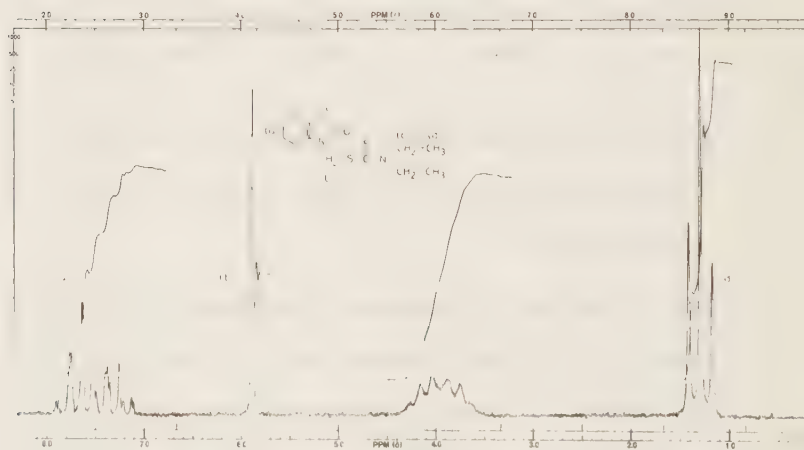


Abb. 18 ^1H -NMR-Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-N,N-diäthyl-dithiocarbaminsäure-ester (37) in Chloroform- d_1

a : 7,5 ppm (m) b : 5,90 ppm (s) c : 3,96 ppm (sxt)
d : 1,31 ppm (t)

Oberhalb der Koaleszenztemperatur resultiert aus dem Sextett ein Quadruplett mit mittlerer chemischer Verschiebung.

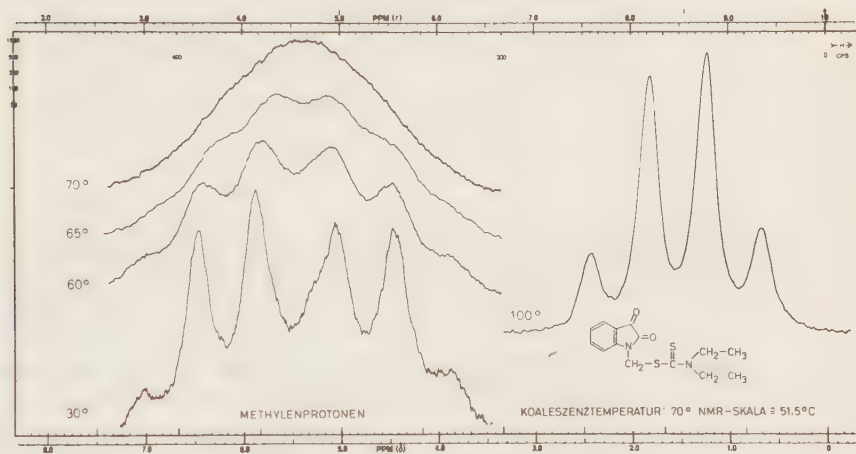


Abb. 19 Bestimmung der Koaleszenztemperatur der Methylenprotonen c von 37, 100 Hz Dehnung

Ebenso wurden bei S-(Isatino-N-methyl)-N-tetramethylen-dithiocarbaminsäure-ester (41) für die zum Stickstoff α -ständigen Methylenprotonen - statt nur eines erwarteten - zwei Triplets gefunden.

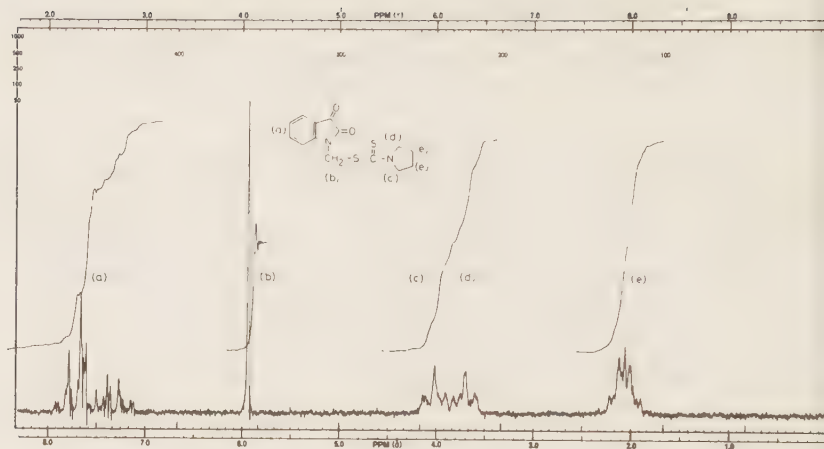


Abb. 20 ^1H -NMR-Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-N-tetramethyldithiocarbamidsäure-ester (41) in Chloroform- d_1

a : 7,5 ppm (m) b : 5,95 ppm (s) c : 4,05 ppm (t)
d : 3,71 ppm (t) e : 2,1 ppm (m)

Auch hier läßt sich das Zusammenrücken der Signale bei steigender Temperatur gut im ^1H -NMR-Spektrum verfolgen.

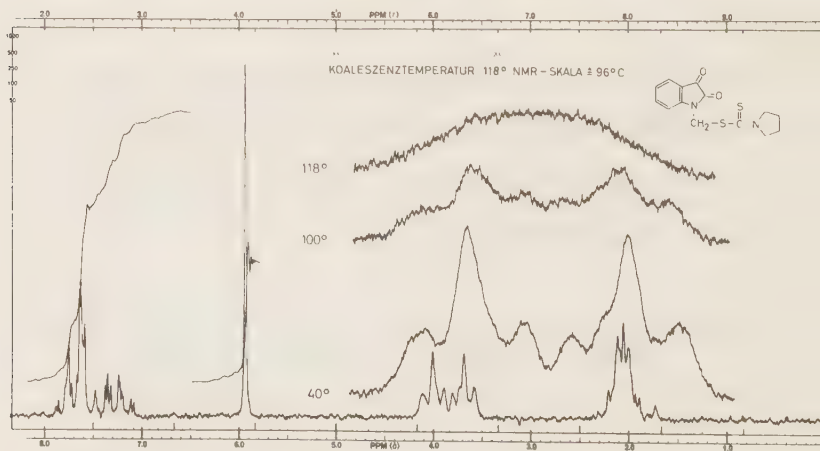


Abb. 21 Bestimmung der Koaleszenztemperatur der Methylenprotonen von 41, 100 Hz Dehnung.

Oberhalb der Koaleszenztemperatur resultiert hier aus
2 Triplets ein Triplet.

Das Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-N,N-dibenzyl-
dithiocarbamidsäure-ester (39) zeigt für die Methylen-
protonen des Benzylrestes zwei Singulets.

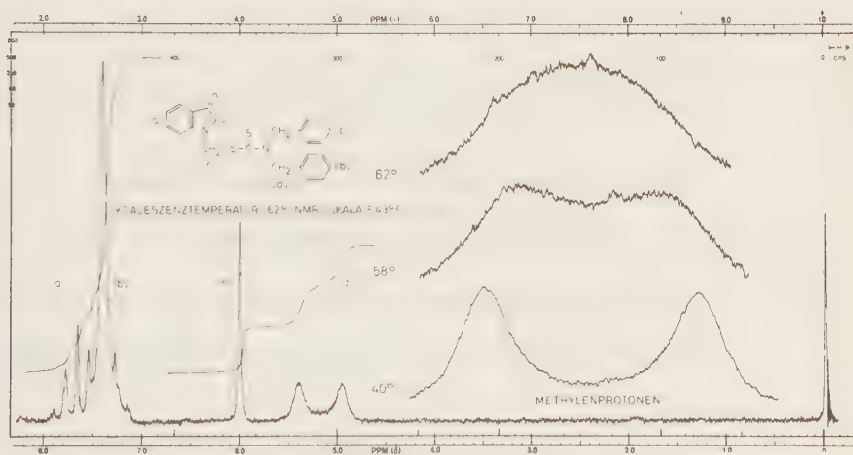


Abb. 22 ^1H -NMR-Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-N,N-
dibenzyl-dithiocarbamidsäure-ester (39) in
Chloroform- d_1
Bestimmung der Koaleszenztemperatur der
Methylenprotonen d

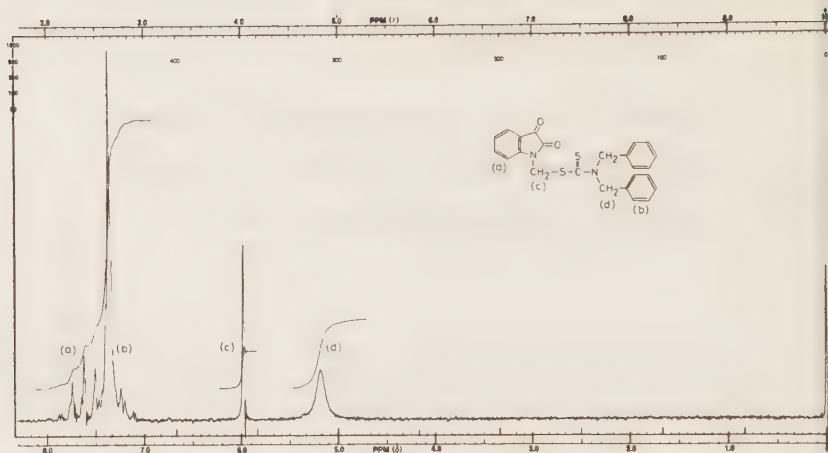


Abb. 23 ^1H -NMR-Spektrum von S-(Isatino-N-methyl)-N,N-dibenzyl-dithiocarbamidsäure-ester (39) in Chloroform- d_1 bei 100 $^\circ$ NMR-Skala.

Aus den beiden Singulets resultiert oberhalb der Koaleszenztemperatur ein Singulett mit mittlerer chemischer Verschiebung.

4.6.2. Freie Enthalpieberechnungen

Nach SCHLOTTMANN ³⁹⁾ soll es möglich sein, auch an komplizierteren Systemen als an Singulets mit Hilfe der EYRING-Gleichung ⁴⁰⁾ die freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G_{\text{Tc}}^\ddagger$ und somit die Höhe der Rotationsbarriere zu berechnen.

39) B. U. SCHLOTTMANN, Tetrahedron Letters 1971, 1221

40) A. FORST u. R. PEARSON, Kinetik und Mechanismus homogener chem. Reaktionen, Verlag Chemie, Weinheim 1966

Man mißt hierzu die maximale Aufspaltung der Signale bei tiefer Temperatur ($\Delta \nu$) und bestimmt die Koaleszenztemperatur (T_c), bei der die sterisch gehinderte und frei rotierende Struktur zu gleichen Anteilen vorhanden ist.

$$k_r = \frac{T_c \cdot K_B}{h} \cdot \exp (- \Delta G_{T_c}^\ddagger / R T_c)$$

k_r = Reaktionsgeschwindigkeitskonstante

T_c = Koaleszenztemperatur ($^{\circ}\text{K}$)

K_B = Boltzmann - Konstante

h = Plancksches Wirkungsquantum

R = allgemeine Gaskonstante

Dabei gilt für die mittlere Lebensdauer einer Form

$$\tau = \frac{1}{k_r} = \frac{\sqrt{2}}{\pi \cdot \Delta \nu}$$

Umgeformt lautet die Gleichung dann

$$\Delta G_{T_c}^\ddagger = 4.57 T_c (10.32 + \log T / k_r)$$

Zur Bestimmung von T_c und $\Delta \nu$ wurden die Spektren mit 100 Hz Dehnung aufgenommen. Der Meßfehler bei dieser Methode beträgt $\pm 2^{\circ}$ bei der Temperaturermittlung und ± 0.5 Hz bei der Signalaufspaltung.

Die $\Delta G_{T_C}^\ddagger$ -Werte ergeben sich aus folgender Tabelle:

Nr.	$\Delta \nu$ [Hz]	T_C [°C]	T_C [°K]	$\Delta G_{T_C}^\ddagger$ [Kcal/Mol]
<u>36</u>	14,20	52	325	16,74
<u>37</u>	16,68	51	324	16,69
<u>39</u>	28,10	43	316	15,92
<u>41</u>	19,70	96	369	18,97
<u>43</u>	31,00	88	361	18,22

Tabelle 7 Freie Aktivierungsenthalpien einiger Dithiocarbamate

Die unterschiedlichen Werte für die freie Aktivierungsenthalpie der vermessenen Verbindungen sind schwierig zu interpretieren. Grundsätzlich wird die Höhe der Rotationsbarriere durch die elektronischen und die sterischen Eigenschaften der Substituenten beeinflusst. Wird die π -Elektronendichte der C-N-Bindung durch die elektronischen Einflüsse der Substituenten erhöht, so nimmt die Aktivierungsenthalpie zu.

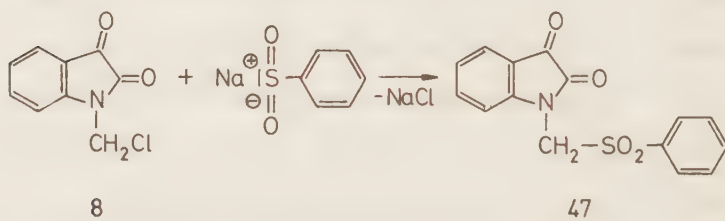
Bei den sterischen Einflüssen der Substituenten wird man zwischen den Alkyl- und den cyclischen Resten unterscheiden müssen. Dabei ist zu bemerken, daß nur die Energiedifferenz zwischen dem Grund-

und Übergangszustand durch die Messungen erfaßt und keine Aussage über die absolute Höhe der Energieniveaus gemacht werden kann. Diese wird von dem Energieinhalt und damit von der Spannung bzw. der Behinderung der freien Beweglichkeit der Atome abhängen. Im Grundzustand der Verbindungen mit Alkylsubstituenten wird die freie Beweglichkeit der C-Atome der Kette durch die beiden Schwefelatome behindert, bei den Verbindungen mit cyclischen Substituenten ist die freie Beweglichkeit der C-Atome des Ringes bereits durch die Ringanordnung eingeschränkt. Im Übergangszustand wird bei letzteren die freie Beweglichkeit mit der des Grundzustandes vergleichbar sein, bei den Verbindungen mit Alkylsubstituenten tritt im Übergangszustand keine Behinderung der Beweglichkeit der C-Atome mehr auf.

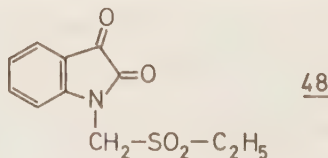
Aus den $\Delta G_{TC}^{\ddagger}$ -Werten der Tab. 7 ist zu ersehen, daß die Rotationsbarriere bei den Verbindungen mit cyclischen Substituenten höher liegt, was anzudeuten scheint, daß hier den soeben diskutierten sterischen Effekten ein nicht unerheblicher Anteil zugesprochen werden muß, zumal die pK_B -Werte der eingesetzten Amine nicht sehr differieren (Diäthylamin $pK_B = 3,02$; Pyrrolidin $pK_B = 2,70$).

4.7. Umsetzungen von N-Chlormethyl-isatin mit Natriumsalzen von Sulfinsäuren.

Das Sulfinat-anion wurde bei der Umsetzung mit N-Chlormethyl-isatin in Dimethylformamid erwartungsgemäß am Schwefel, nicht am Sauerstoff, alkyliert und bildete das Sulfon 47, das beim Verdünnen mit Wasser ausgefällt werden konnte. Der amorphe Niederschlag ließ sich aus Aethanol zu feinen Nadeln umkristallisieren.



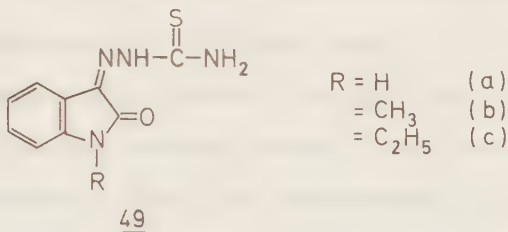
Mit äthansulfinsäurem Natrium verlief die Reaktion erst mit einem großen Überschuß des Salzes und nach längerem Stehenlassen der wässrigen Lösung erfolgreich. Das N-Isatinomethyläthyl-sulfon (48) fiel dabei in relativ schlechter Ausbeute an.



4.7.1. Thiosemicarbazone

Von diesen Verbindungen sollten nun die Thiosemicarbazone hergestellt werden, da diese Derivate von verschiedenen

Carbonylverbindungen in neuerer Zeit als Antivirussmittel und Tuberculostatica Interesse gefunden haben ⁴¹⁾⁻⁴³⁾. BAUER und SADLER ⁴⁴⁾ untersuchten bereits einige Derivate des Verbindungstyps 49 und berichteten von einer erhöhten



Aktivität von 49b und c gegenüber 49a. VARMA und NOBLES⁴⁵⁾ synthetisierten die β -Thiosemicarbazone von verschiedenen Isatin-N-Mannichbasen und beschrieben die viriciden Eigenschaften gegenüber Krebszellen.

Zur eigenen Synthese kochte ich die beiden Sulfone 47 und 48 in wässriger alkoholischer Lösung mit einer äquivalenten Menge von Thiosemicarbazid und kristallisierte die anfallenden Kristalle aus viel Acetonitril um. Ich erhielt so die β -Thiosemicarbazone 50 und 51.

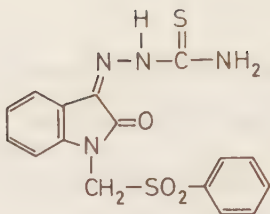
41) E. CAMPAIGNE, R. L. THOMPSON u. J. E. VAN WERTH,
J. Med. Pharm. chem. 1, 577 (1959)

42) P. W. SADLER, D. G. O'SULLIVAN u. D. J. BAUER,
Antibiot. Chemotherapy 2, 403 (1963)

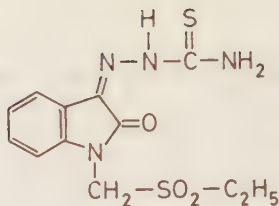
43) R. S. VARMA, J. Ind. Chem. Soc. 43, 558 (1966)

44) D. J. BAUER u. P. W. SADLER, Brit. J. Pharmacol. 15, 101 (1960)

45) R. S. VARMA u. W. L. NOBLES, J. med. chem. 10, 972 (1967)



50



51

Bei der pharmakologischen Prüfung ^{x)} auf tuberculostatische Wirkung erwies sich 50 in vitro und in vivo als wirkungslos; bei der Prüfung auf Viruswirksamkeit war ebenfalls keine deutliche Wirkung zu erkennen. Auch gegen Protozoen zeigte sich keine Wirkung bei Plasmodium der Maus und Eimeria tenella beim Kücken.

Bei der Prüfung auf Tumorwirksamkeit war das Präparat im Vitro-vivo-Versuch am Crocker-Sarkom 180 der Maus, sowie im Simultanversuch bei Friend-Virus-Leukämie der Maus unwirksam.

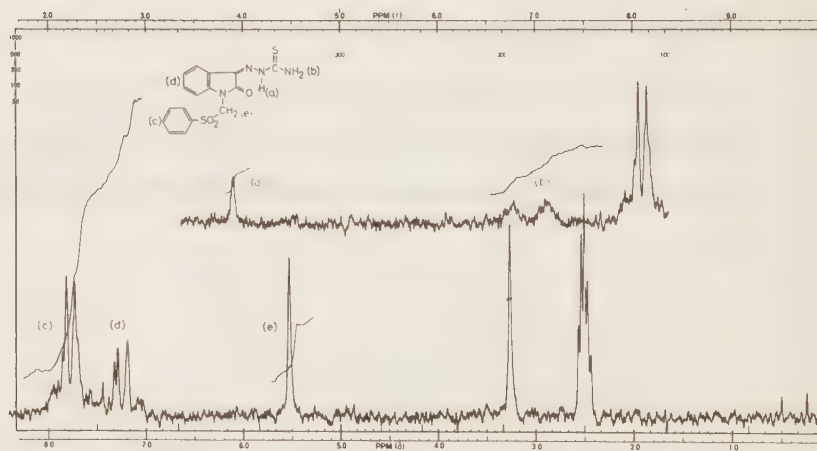
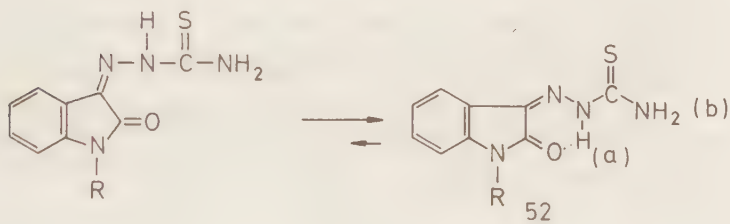


Abb. 24 ¹H-NMR-Spektrum des N-Phenylsulfonylmethyl-isatin-3-thiosemicarbazon (50) in Dimethylsulfoxyd-d₆

x) Den Farbwerken Hoechst danke ich für die pharmakologische Prüfung einzelner Substanzen.

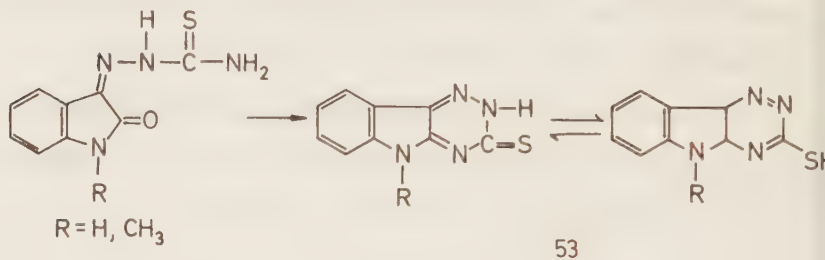
Interessant ist das ^1H -NMR-Spektrum von 50. Die Phenylprotonen und die aromatischen Protonen des Isatins zeigen ein Multipllett um 7,5 ppm. Die Methylenprotonen (e) sind als Singulett bei 5,53 ppm zu identifizieren. Die beiden Protonen (b) am Stickstoff ergeben - wahrscheinlich auf Grund einer erhöhten π -Elektronendichte der C-N-Bindung - ein Dublett bei 8,91 ppm, während das eine Proton (a) am Stickstoff zu extrem tiefem Feld bei 11,95 ppm verschoben ist; letzteres ist durch eine Wasserstoffbrückenbindung des NH- zum CO hin zu erklären.



Für den Anisotropieeffekt und die gelockerte NH-Einfachbindung wird in der Literatur ⁴⁶⁾ eine Verschiebung von 4 ppm zu tieferem Feld angegeben, was in Korrelation zu dem von mir gefundenen Wert steht. Auf Zusatz von Deuteriumoxyd wird das Proton (a) schnell gegen Deuterium ausgetauscht und der Peak verschwindet. Das Phänomen der Wasserstoffbrückenbindung ist bei Isatin- β -

46) H. SUHR, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der org.Chemie, Springer Verlag, Berlin, 1965, S.323.

thiosemicarbazonen auch schon von JOFFE und Mitarbeitern⁴⁷⁾ beobachtet worden. Dieselben Autoren berichteten an anderer Stelle⁴⁸⁾ über die Cyclisierung von Isatin - β - thiosemicarbazonen zu Triazacarbazolen (53).



Ähnliche Cyclisierungen konnte ich leider nicht erreichen, da bei den von mir hergestellten N-substituierten Verbindungen sich beim Kochen in 1 N-NaOH über 3-4 Stunden schnell Formaldehyd abspaltete.

4.8. Umsetzungen von N-Chlormethyl-isatin mit Rhodaniden

Die Umsetzung von N-Chlormethyl-isatin mit Alkalirhodanid in wasserfreiem Aceton ließ nach den bisherigen Erfahrungen den entsprechenden Thiocysansäureester oder Isothiocysansäureester als Reaktionsprodukt erwarten.

47) I. S. JOFFE, A. B. TOMČIN u. E. N. ŽUKOVA, Ž. obšč. Chim. 39, S. 70-78 (1969)

48) I. S. JOFFE, A. B. TOMČIN u. E. N. ŽUKOVA, ibid. 39, 78-83 (1969)

BÖHME, FISCHER und FRANK⁴⁹⁾ hatten Chlormethyl-äthyl-sulfid (54) in Aceton mit Natriumrhodanid umgesetzt und das Senfoel 55 erhalten.



54

55

PUCHER und JOHNSON⁵⁰⁾ dagegen beschrieben die Umsetzung von N-Chlormethyl-phthalimid (57) mit Kaliumrhodanid in trockenem Aceton zum N-Thiocyanatomethyl-phthalimid (58).

Nach dem Kochen von N-Chlormethyl-isatin mit Kaliumrhodanid in trockenem Aceton konnten die beim Einengen des Filtrats anfallenden Kristalle gut aus Aceton umkristallisiert werden, sie schmolzen bei 127° C.

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte die 4 Phenylprotonen um 7,5 ppm als Multiplett und die 2 Methylenprotonen bei 5,53 ppm als scharfes Singulett.

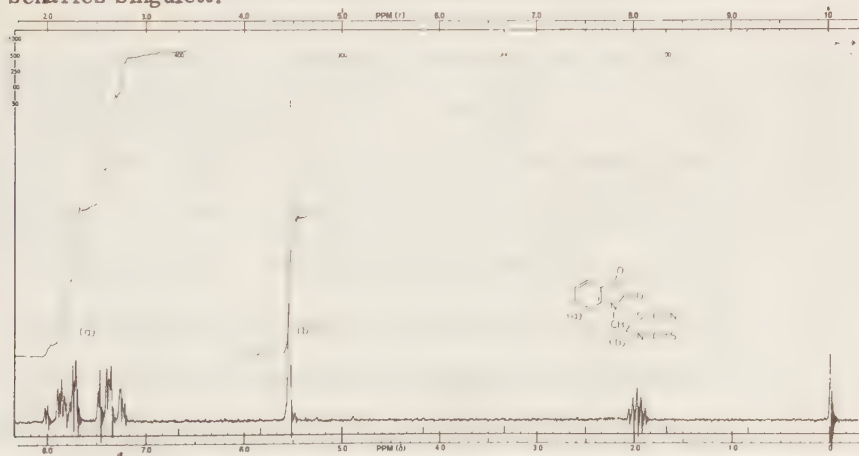


Abb. 25 ¹H-NMR-Spektrum des Umsetzungsproduktes von N-Chlormethylisatin mit Kaliumrhodanid in Acetonitril-d₃

49) H. BÖHME, H. FISCHER u. R. FRANK, Liebigs Ann. Chem. 563, 70 (1949)

50) G. W. PUCHER u. T. B. JOHNSON, J. Am. chem. Soc. 44, 822 (1922)

Das Infrarotspektrum zeigte neben einer Absorption bei 2180 cm^{-1} = $4,58\text{ }\mu$ zwei weitere Schwingungen bei 2100 cm^{-1} = $4,76\text{ }\mu$ und 2050 cm^{-1} = $4,88\text{ }\mu$, die einer Isothiocyanatgruppierung zuzuordnen waren. Die in der Literatur⁵¹⁾ angegebenen Werte für die Thiocyanatschwingung liegen bei $4,67\text{ }\mu$ = 2140 cm^{-1} und lassen

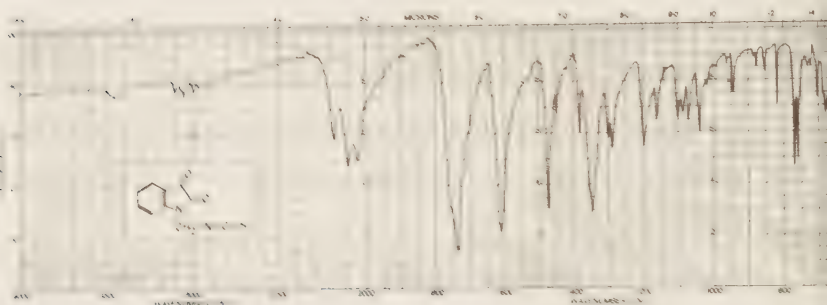


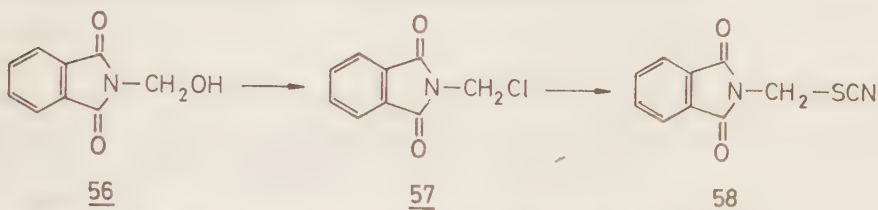
Abb. 26 IR-Spektrum des Umsetzungsproduktes von N-Chlormethylisatin mit Kaliumrhodanid (KBr-Preßling).

eine scharfe Bande erwarten, während die des Isothiocyanats zwischen $2140 - 1990\text{ cm}^{-1}$ ($4,67 - 5,25\text{ }\mu$) als breite Bande mit einer Schulter zum kurzwelligen Bereich auftreten soll. Auf Grund dieser Daten glaubte ich, eine Mischung von wenig Thiocyanat und viel Isothiocyansäureester vorliegen zu haben.

In der Literatur ist schon lange bekannt, daß Alkylrhodanide teilweise sehr unbeständig sind und leicht in die Isothiocyanate isomerisieren⁵²⁾, oder aber als Gemische nebeneinander entstehen.

-
- 51) N. KHARASH, Org. Sulfur. Compounds, Verlag Pergamon Press
 52) M. BÖGEMANN, S. PETERSEN, O. -E. SCHULTZ u. H. SÖLL
 in Houben-Weyl, Methoden d. org. Chemie, IX, Stuttgart 1955

Da mir die Angabe von PUCHER und JOHNSON⁵⁰⁾ nun zweifelhaft erschien, arbeitete ich diese Vorschrift nach. Ich stellte mir N-Chlormethyl-phthalimid her, indem ich das von SACHS¹⁴⁾ erstmals beschriebene N-Hydroxymethyl-phthalimid (56) nach der Vorschrift von BÖHME und Mitarbeitern⁹⁾ mit Phosphorpentachlorid behandelte. Dieses Produkt setzte ich nach den Angaben von PUCHER und JOHNSON um und untersuchte das aus Aceton umkristallisierte Produkt im Infrarotspektrum.



Bei $2160\text{ cm}^{-1} = 4,63\text{ }\mu$ trat eine scharfe, spitze Bande auf, die das Vorliegen des reinen Rhodanids bestätigte.

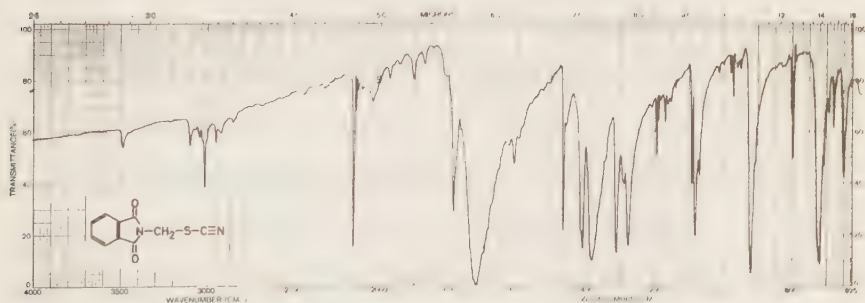
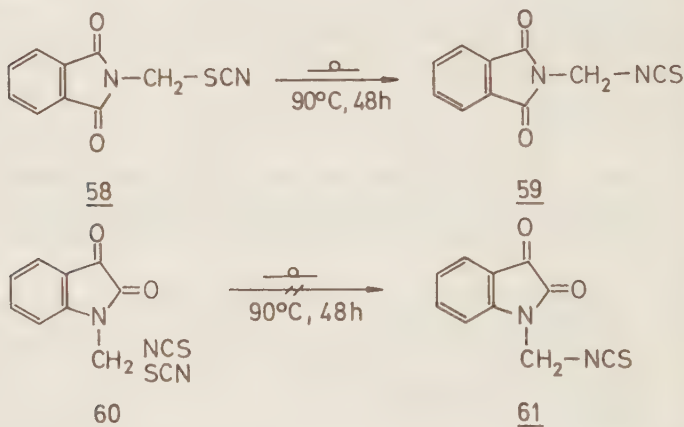


Abb. 27 IR-Spektrum von N-Thiocyanatomethyl-phthalimid (58) (KBr-Preßling)

Da Senfoele die thermodynamisch stabileren Produkte sind und durch thermische Isomerisierung aus den Rhodaniden erhalten werden können ⁵³⁾, versuchte ich, die Isothiocyanate auf diesem Weg herzustellen. Polare Lösungsmittel und hohe Temperaturen über längere Zeit begünstigen diese Umlagerung ⁵⁴⁾. Daher erhitze ich eine jeweils 0,1 molare Lösung von N-Thiocyanatomethylphthalimid (58) und der vermeintlichen Mischung von Iso- und Thiocyanatomethyl-isatin (60) in Acetonitril 48 Stunden unter Rückfluß.



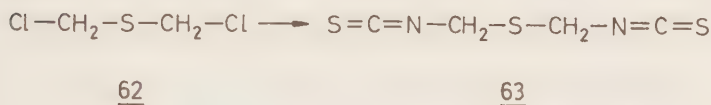
Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels konnte 59 an Hand des IR-Spektrums eindeutig als Senfoel identifiziert werden. 60 dagegen war polymerisiert und wies weder Rhodanid-noch Senfoelbande auf. Auch die Umlagerungsversuche mit Zusatz von

53) E. BERGMANN u. H. CORTE, J. chem. Soc. 1935, 1361

54) L. A. SPURLOCK, T. E. PARKS, Mechanisms of Reactions Sulfur Compounds, vol. 3, S. 161 - 8 (1968)

Friedel-Crafts-Katalysatoren ⁵⁵⁾ führten zu keinem Erfolg. SUNDERMEYER ⁵⁶⁾ beschrieb die Umsetzungen von Alkylhalogeniden in einer eutektischen Salzschnmelze von 70 Molprozent Kaliumrhodanid und 30 Molprozent Natriumrhodanid, die bei 123,5° C schmilzt. Da die geschmolzenen Salze in Ionenform vorliegen und gegenüber den festen Salzkristallen noch "Leerstellen" aufweisen, ist die Isomerisierung des anfänglich entstehenden Rhodanids zum Senfoel außerordentlich begünstigt.

Nach dieser Vorschrift konnte SCHEEL ⁵⁷⁾ Bis-chlormethylthioäther (62) zum Bis-(isothiocyanatomethyl)-thioäther (63) umsetzen.



Zur Probe trug ich N-Chlormethyl-phthalimid (57) in diese eutektische Schmelze ein, und nach dem Aufarbeiten erhielt ich weiße Kristalle, die sich sehr gut aus Ligroin umkristallisieren ließen.

55) E. SCHMIDT, W. STRIEWSKY, M. SEEFELDER u. F. HITZLER, Liebigs Ann. chem. 568, 193 (1950)

56) W. SUNDERMEYER, Z. Anorg. Chem. 313, 290 (1961)
W. SUNDERMEYER, Angew. Chem. 77, 241 (1965)

57) U. SCHEEL, Dissertation Marburg 1966

IR-spektroskopisch konnten diese Kristalle als N-Isothiocyanatomethyl-phthalimid (59) identifiziert werden.

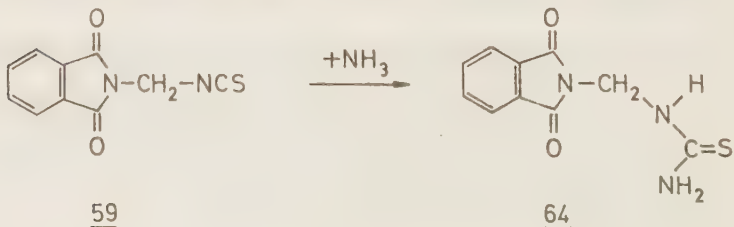


Abb. 28 IR-Spektrum von N-Isothiocyanatomethyl-phthalimid (59) (KBr-Preßling)

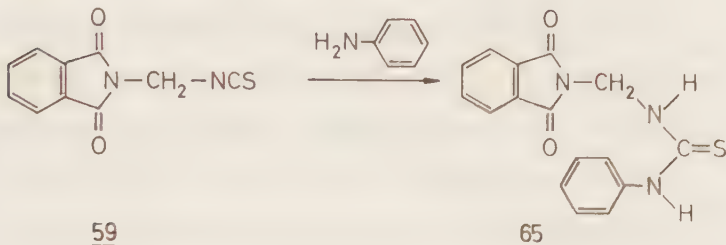
Das Spektrum zeigt die für Senfoele typische breite Bande mit zwei Absorptionsmaxima bei $2100\text{ cm}^{-1} = 4,77\mu$ und $2180\text{ cm}^{-1} = 4,59\mu$.

Die pharmakologische Prüfung von N-Isothiocyanatomethyl-phthalimid (59) ergab eine mäßige bis gute fungicide Wirkung.

Beim Einleiten von Ammoniak in eine aetherische Lösung von N-Isothiocyanatomethyl-phthalimid (59) erhielt ich quantitativ Phthalimidomethyl-thioharnstoff (64),



nach halbstündigem Erhitzen der aeth. Lösung von 59 mit frisch destilliertem Anilin N-Phthalimidomethyl-N'-phenylthioharnstoff (65).



N-Phthalimidomethyl-isothiocyanat (59) wurde nach einer Patentvoranmeldung der Firma BAYER⁵⁸⁾ erstmals aus Trimethylsilylisothiocyanat und N-Chlormethyl-phthalimid bei 140 - 170° C dargestellt.

Zahlreiche Versuche, aus N-Chlormethyl-isatin in der eutektischen Schmelze das N-Isothiocyanatomethyl-isatin herzustellen, hatten jedoch keinen Erfolg.

58) Patentvoranmeldung (Niederlande) 6 808 192 (16.12.1968)
 Bayer, Erf.: G. ZUMACH, B. ANDERS, F. GREWE,
 E. KÜHLE, H. KASPERS.
 ref.: Schnellber. Hoechst B 18-244/69, S. 149

4.8.1. Darstellung von N-Thiocyanatomethyl-isatin

Da Alkalirhodanid und hohe Temperaturen die thermische Isomerisierung begünstigen, setzte ich zur Darstellung von 1-Thiocyanatomethyl-isatin N-Chlormethyl-isatin mit frisch hergestelltem Silberrhodanid in Aceton oder Acetonitril um, indem ich bei - 10 bis - 5⁰ C 72 Stunden rührte. Nach dem Abtrennen des Silberchlorids und Kühlen des eingedampften Filtrats fielen goldgelb glänzende Blättchen mit einem Schmelzpunkt von 142⁰ C an, die an Hand des NMR- und IR-Spektrums als reines N-Thiocyanatomethyl-isatin (66) identifiziert werden konnten.

Eine scharfe Rhodanid-Bande erschien bei $2160\text{ cm}^{-1} = 4,63\mu$

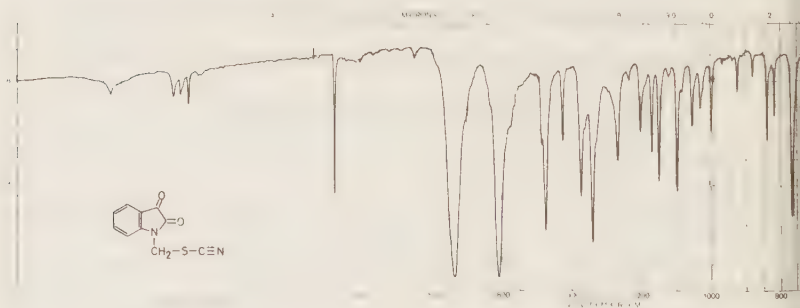


Abb. 29 IR-Spektrum von N-Thiocyanatomethyl-isatin (66)
(KBr-Preßling)

Der pharmakologische Prüfungsbericht von N-Thiocyanatomethyl-isatin (66) weist auf eine mäßige bis gute fungicide Wirkung hin.

4.8.2. N-Isothiocyanatomethyl-isatin

Erhitzte ich dieses Rhodanid 66 48 Stunden in abs. THF bei 60° C, so erhielt ich nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ein IR-Spektrum, das mit dem vermeintlichen Mischprodukt 60, dargestellt aus N-Chlormethyl-isatin und Kaliumrhodanid, auch im Fingerprintbereich absolut identisch war.



Das gleiche Spektrum erhielt ich auch beim Nacharbeiten der später veröffentlichten Vorschrift von KNOTZ ⁵⁹⁾, der N-Chlormethyl-isatin mit Ammoniumrhodanid in Dimethylformamid bei Zimmertemperatur umsetzte.

Alle diese Befunde deuteten darauf hin, daß ich tatsächlich reines N-Isothiocyanatomethyl-isatin in der Hand hatte.

Zur weiteren Absicherung sublimierte ich 61 im Feinvakuum und konnte keine Veränderung des IR-Spektrums beobachten. Zur dünn-schichtchromatographischen Charakterisierung erwies sich reines Methylenchlorid als geeignetes Fließmittel. Halbstündiges Entwickeln in einer Sandwich-Kammer ergab für das Rhodanid 66 einen

59) F. KNOTZ, Sci. Pharm. 38, 26 - 30 (1970)

R_F -Wert von 3,9 und für das Senfoel 61 einen R_F -Wert von 7,7. Eine Mischung beider Substanzen wurde dementsprechend aufgetrennt.

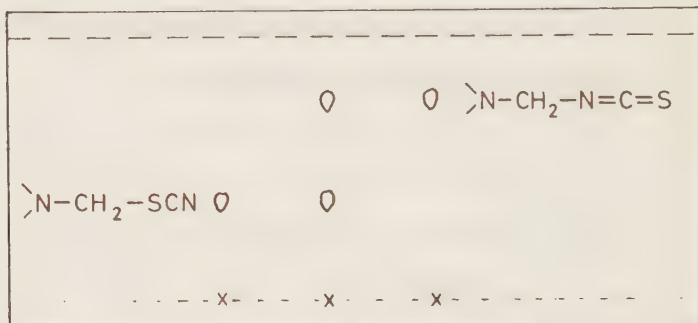


Abb. 30 Chromatogramm

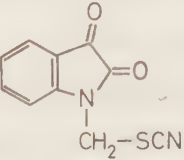
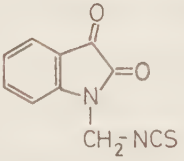
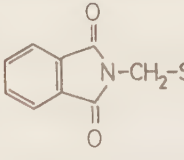
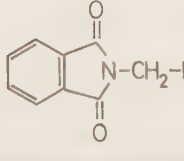
Als letztes wurden noch die Schmelztemperaturen auf dem Mikroheiztisch 350 Leitz bestimmt. Das Rhodanid schmolz hier bei 125°C und das Senfoel bei 140°C .

Da ein Gemenge zweier Stoffe bei der Temperatur des Eutektikums zu schmelzen beginnt ⁶⁰⁾ und in der Schmelze bei dieser Temperatur die überschüssige Komponente in fester Phase erhalten bleibt, sind Rückschlüsse auf die Einheitlichkeit einer Substanz leicht zu ziehen. Unter dem Mikroskop war der Schmelzbeginn einer sorgfältigen Verreibung von N-Thiocyanato-(66) und N-Isothiocyanatomethyl-isatin (61) bei 117°C deutlich zu erkennen, sowie das fortschreitende Schmelzen der festen Phase bei steigender Temperatur.

60) L. KOFLER, Thermomikromethoden, Verlag Chemie 1954,

Es dürfte also erwiesen sein, daß die Absorption bei 2180 cm^{-1} = $4,57\mu$ der Senfoelabsorption zuzuordnen ist und als Reaktionsprodukt von N-Chlormethyl-isatin mit Kaliumrhodanid in Aceton reines N-Isothiocyanatomethyl-isatin (61) resultiert.

Auf Grund der unterschiedlichen Elektronegativität ³⁴⁾ von Stickstoff und Schwefel sowie des anisotropen Effektes der Kohlenstoff-Schwefel-Bindung sollten die Methylenprotonen unterschiedliche chemische Verschiebungswerte besitzen, was in der Tat bestätigt werden konnte. N-Thiocyanatomethyl-isatin und das zum Vergleich vermessene N-Thiocyanatomethyl-phthalimid zeigten gegenüber den Isothiocyansäureestern eine geringe Verschiebung zu höherem Feld.

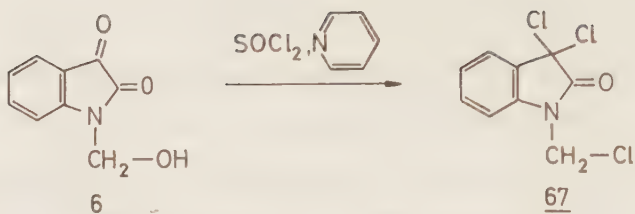
Nr	Verbindung	Chem. Verschiebung der Methylenproton.	Differenz der chem. Verschiebung
<u>66</u>		324 Hz	4 Hz
<u>61</u>		328 Hz	
<u>58</u>		312 Hz	8 Hz
<u>59</u>		320 Hz	

5. Darstellung von N-Chlormethyl-3, 3-dichloroxindol

Wie schon auf Seite 7 beschrieben, erhielt ich durch Kochen von N-Hydroxymethyl-isatin (6) in Thionylchlorid das N-Chlormethyl-isatin (8). Beim Kochen von N-Hydroxymethyl-isatin in Oxalylchlorid erhielt ich dieselbe Substanz wie an Hand der spektroskopischen Methoden, sowie durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt leicht festgestellt werden konnte. Dies war insofern verwunderlich, als SCHÖNBERG und Mitarbeiter⁶¹⁾⁻⁶³⁾ in zahlreichen Arbeiten die Chlorierung von Ketonen zu geminalen Dichloriden ("Keto-chloriden") durch Kochen in Thionyl- oder Oxalylchlorid beschrieben und die geminale Anordnung der Halogene kürzlich⁶⁴⁾ durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestätigt wurde.

Erst als ich N-Hydroxymethyl-isatin (6) in Thionylchlorid unter Zusatz katalytischer Mengen von Pyridin kochte, erhielt ich nach dem Aufarbeiten N-Chlormethyl-3, 3-dichloroxindol (67).

-
- 61) A. SCHÖNBERG, O. SCHÜTZ u. S. NICKEL,
Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1382 (1928)
- 62) A. SCHÖNBERG u. W. ASKER, J. chem. Soc.
1942, 272, 1946, 604
- 63) A. SCHÖNBERG u. R. v. ARDENNE,
Chem. Ber. 101, 346 (1968)
- 64) B. FRÖHLISCH, Chem. Ber. 104, 350 (1971)



Die Verbindung lässt sich aus trockenem Tetrachlorkohlenstoff zu blaßgelben, groben Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 143°C umkristallisieren.

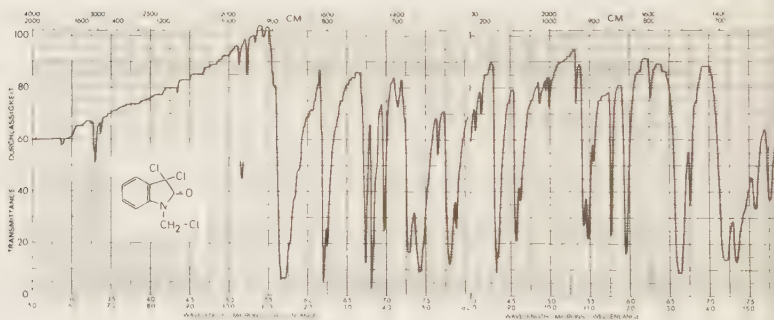
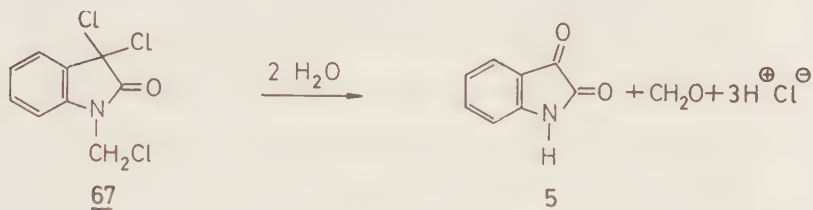


Abb. 31 IR-Spektrum von N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol (67) (KBr-Preßling)

Die OH-Bande von 6 tritt nicht mehr auf, dagegen ist die Säureamidbande bei $1750\text{ cm}^{-1} = 5,72\mu$ erhalten. Stark ausgeprägt ist die C-Cl-Schwingung bei $695\text{ cm}^{-1} = 14,4\mu$ sowie die overtone-Schwingung $1480\text{ cm}^{-1} = 6,76\mu$, die für Molekeln mit mehreren Chloratomen charakteristisch ist. Nach mehrstündigem Kochen

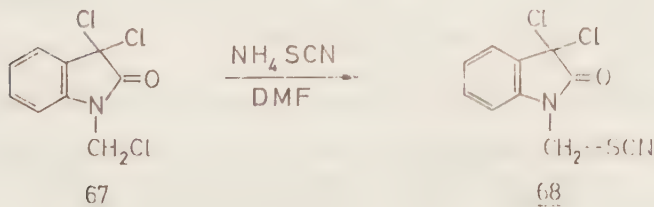
in neutralem Wasser konnten 3 Chloräquivalente mit Silber-
nitratlösung ausgefällt werden, dabei hatte sich quantitativ



Formaldehyd abgespalten, und aus dem Filtrat konnte Isatin
zurückgewonnen werden.

5.1. Umsetzungen von N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol mit Rhodaniden

Rührte ich N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol mit einem
Äquivalent Ammoniumrhodanid in Dimethylformamid, so
erhielt ich nach dem Ausfällen mit Wasser das 1-Thioxy-methyl-3,3-dichloroxindol (**68**) in beinahe 100%iger Ausbeute.



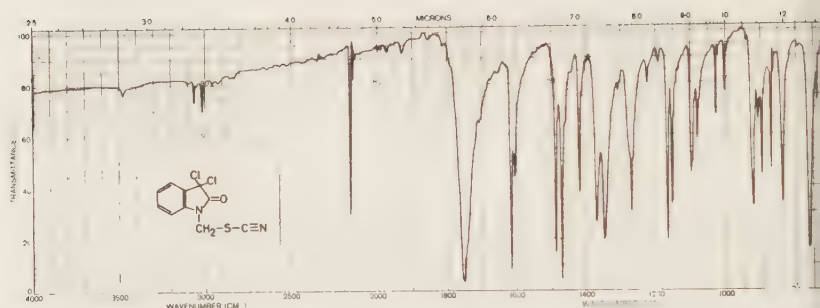


Abb. 32 IR-Spektrum von N-Thiocyanatomethyl-3,3-dichloroxindol (KBr-Preßling)

Zahlreiche Versuche, durch Veränderung des Kations und Erhöhung der Reaktionstemperatur das 1-Isothiocyanatomethyl-3,3-dichloroxindol zu synthetisieren, erbrachten dunkelrote Polymerisate. Ebenso erfolglos waren Versuche, alle drei Chloratome durch eine SCN- oder NCS-Gruppierung zu ersetzen.

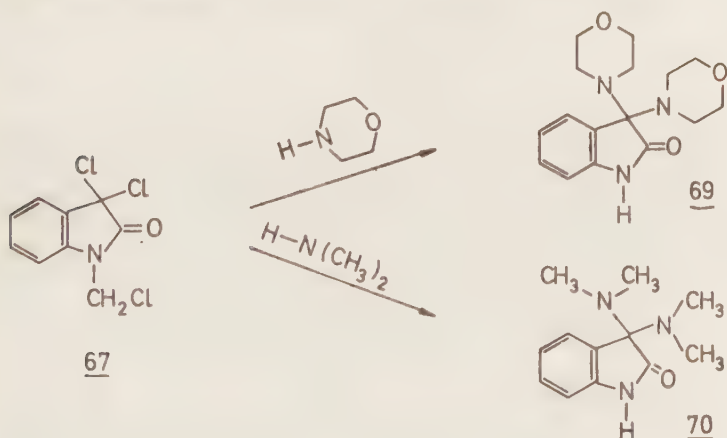
Bei der biologischen Prüfung zeigten N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol (67) und N-Thiocyanatomethyl-3,3-dichloroxindol (68) keine algicide und insekticide Wirkung.

Gute fungicide Wirksamkeit dagegen zeigten beide gegen *Phytophthora* (Mehltau). Darüberhinaus erwies sich 68 fungicid gegen Weizenrostsporen, Wein-*Peronospora* und Hafer-flugbrand.

5.2. Umsetzungen von N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol

mit sek. Aminen

Aufgrund der Erfahrung mit den Umsetzungen von N-Chlormethylisatin und sekundären Aminen (s.S. 15) wurde N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol sogleich mit sechs Äquivalenten des sek. Amins in abs. THF zur Reaktion gebracht und ein dreifach aminiertes Produkt erwartet. Stattdessen erhielt ich nach dem Aufarbeiten eine Substanz, die sich beim Erhitzen in Acetonitril tief dunkelblau färbte und beim Abkühlen auf Zimmertemperatur wieder blaßgelb wurde. ^1H -NMR-spektroskopisch und analytisch konnte das Reaktionsprodukt mit Morpholin als 3,3-Dimorpholino-oxindol (69) identifiziert werden.



Die Umsetzung mit 6 Äquivalenten Dimethylamin ergab 3,3-Bis-(dimethylamino)-oxindol (70).

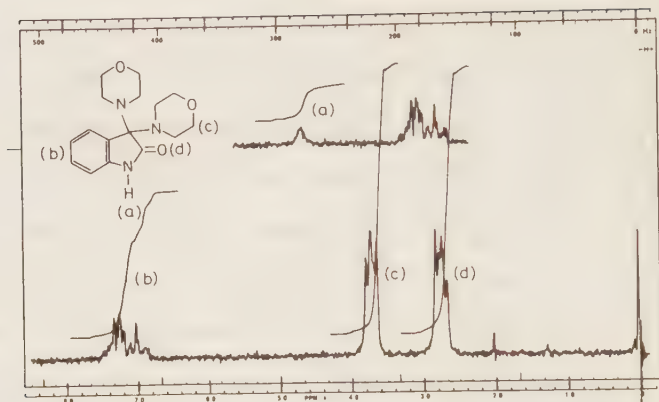


Abb. 33 ^1H -NMR-Spektrum von 3,3-Dimorpholino-oxindol (69) in Chloroform- d_1

a : 8,83 ppm (s) b : 7,2 ppm (m) c : 3,70 ppm (m)
d : 2,76 ppm (m)

Verbindung 69 hat zur Strukturaufklärung von Isatinblau ⁶⁵⁾

bereits Interesse gefunden und ist später von anderen Autoren

durch Kondensation von Isatin mit Morpholin dargestellt worden ⁶⁶⁾

Verbindung 70 ist m.W. noch nicht beschrieben.

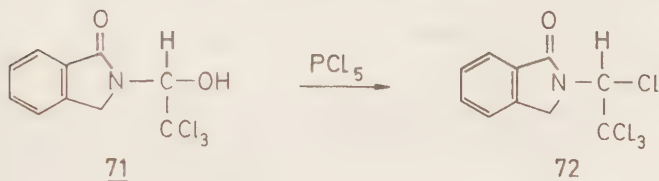
65) C. SCHOTTEN, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 1366 (1891)

66) A.W. JOHNSON u. D.J. Mc.CALDIN, J. chem. Soc. 3470 (19

67) A. SCHÖNBERG u. E. SINGER, Chem. ber. 98, 812 (1965)

6.1. Umsetzungsversuche von Isatin mit Chloral

FEIST ⁶⁸⁾ gelang die Chlorierung des aus Chloral und Formamid hergestellten Chloralformamids mit Phosphorpentachlorid zu α,β,β,β -Tetrachloraethylformamid. BÖHME und Mitarbeiter ⁶⁹⁾⁷⁰⁾ konnten später Chloral mit Benzamid, Pyrrolidon und Phthalimidin (71) umsetzen und die alkoholische Gruppe ebenfalls chlorieren (72).



Alle diese α,β,β,β -Tetrachloraethylamide gleichen in ihrem Aufbau und Reaktionsverhalten (sehr reaktionsfähiges Halogenatom in α -Stellung) den Acylamidochlormethanen. Aus diesen Gründen wurde versucht, Isatin mit Chloral zu dem N-(α -Hydroxy- β,β,β -trichloraethyl)-isatin umzusetzen. Trotz mehrfacher Variation der Reaktionsbedingungen gelang es jedoch nicht, das gewünschte Produkt darzustellen, die Ausgangsprodukte wurden jedesmal unverändert zurück erhalten. Das Kalottenmodell

68) F. FEIST, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1180 (1914)

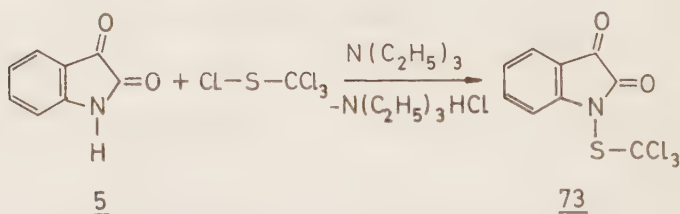
69) H. BÖHME, F. EIDEN u. D. SCHÜNEMANN, Arch. Pharmaz. 294, 307 (1961)

70) H. BÖHME u. G. MEYER, Pharmazie 25, 283 (1970)

zeigt, daß das Stickstoffatom zu dicht am aromatischen Ring liegt und der elektrophile Angriff des Carbonylkohlenstoffs aus sterischen Gründen gehindert sein dürfte.

6.2. Umsetzungen von Isatin mit Sulfenylchloriden

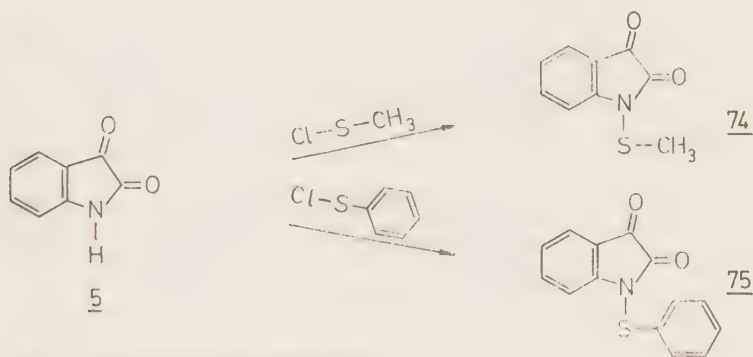
Sterisch nicht gehindert war dagegen die Einführung der Trichlormethylsulfenylgruppe. Zweistündiges Kochen in abs. THF mit Triäthylamin als Protonenacceptor ließ die Umsetzung quantitativ verlaufen.



Nachdem KITTLESON ⁷¹⁾ als erster N-(Trichlormethylthio)-phthalimid hergestellt und über eine hohe fungicide Aktivität ⁷²⁾⁷³⁾ verschiedener Trichlormethylsulfenylimide berichtet hatte, gelang es anderen Autoren ⁷⁴⁾⁷⁵⁾ dann später, das isomere

-
- 71) A. R. KITTLESON (Standard Oil Development Co)
U.S. Pat. 2, 553, 770 (1951) ref.: C.A. 45, 6791 (1951)
- 72) A. R. KITTLESON, Science 115, 84-86 (1952)
- 73) A. R. KITTLESON, J. Agr. Food Chem. 1, 677-9 (1953)
- 74) R. ARIES, Fr. 1, 492, 948 (1967); ref.: C.A. 69, 5541 (1968)
- 75) C. HENNART, Fr. 1, 497, 492 (1967); ref.: C.A. 69, 9982 (1968)

N-Trichlormethylthio-isatin (73) herzustellen. Beschrieben sind in neuerer Zeit auch die Methyl-, Aethyl- und Phenyl-sulfenimide des Phthalimids, Succinimids und Glutarimids ⁷⁶⁾⁻⁷⁸⁾, nicht beschrieben sind m.W. die entsprechenden Verbindungen des Isatins. Diese waren mit den von BRINTZINGER ⁷⁹⁾ bzw. LECHER ⁸⁰⁾ und Mitarbeitern zuerst hergestellten Methyl- und Phenyl-sulfenylchloriden leicht zugänglich, und die Verbindungen 74 und 75 fielen dabei in fast quantitativer Ausbeute an.



-
- 76) F. KLIVENÝI, J. SZABÓ u. E. VINKLER, Act. Chim. Acad. Sci. Hung. 6, 373-80 (1955); ref.: C.A. 51, 1882 (1957)
- 77) K. H. BÜCHEL u. A. CONTE, Chem. Ber. 100, 1248 (1967)
- 78) M. BEHFOROZ u. J. E. KERWOOD, J. org. Chem. 34, 51 (1969)
- 79) H. BRINTZINGER, K. PFANNSTIEL u. K. E. KLING, Chem. Ber. 83, 87 (1950)
- 80) H. LECHER u. F. HOLSCHNEIDER, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 755 (1924)

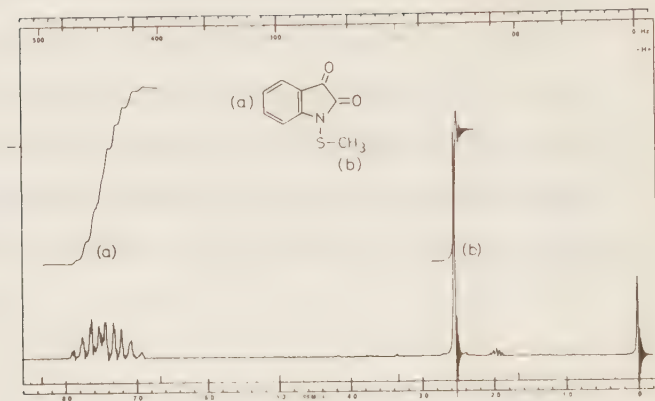


Abb. 34 ^1H -NMR-Spektrum von N-Methylmercapto-isatin (74)
in Acetonitril- d_3
a : 7,4 ppm (m) b : 2,53 ppm (s)

Zusammenfassung

N-Chlormethyl-isatin konnte erstmals rein dargestellt werden. Sein Halogenatom ist sehr beweglich und wird in Gegenwart von Luftfeuchtigkeit als Chlorwasserstoff abgespalten.

Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen ergeben die entsprechenden amidomethylierten Produkte, mit sekundären Aminen entstehen Isatin-N-Mannich-Basen.

Mit Alkoholaten und Mercaptanen setzt sich N-Chlormethyl-isatin zu den entsprechenden Äthern bzw. Thioäthern um.

N-Chlormethyl-isatin reagiert mit N,N-Dialkyl-dithiocarbamaten zu den (Isatino-N-methyl)-N,N-dialkyl-dithiocarbamidsäure-estern; ^1H -NMR-spektroskopisch wird eine Rotationshinderung um die C-N-Bindung aufgezeigt, für die Energiebarriere werden freie Enthalpieberechnungen aufgestellt.

Mit den Natriumsalzen von Sulfinsäuren entstehen (Isatino-N-methyl)-alkyl-sulfone, deren Thiosemicarbazone werden auf tuberculostatische und virucide Eigenschaften geprüft.

Umsetzungen mit Allalrhodanid führen zum Isothiocyanat-ester, der Thiocyanat-ester kann bei tiefer Temperatur mit Silberrhodanid dargestellt werden.

Bei der Chlorierung von N-Hydroxymethyl-isatin mit Thionylchlorid unter Basenkatalyse erhält man N-Chlormethyl-3,3-

dichloroxindol, das fungicide Wirksamkeit zeigt. Die Umsetzungsprodukte mit Alkalirhodaniden und sekundären Aminen werden beschrieben.

Isatin wird mit einigen Alkylsulfenylchloriden zu N-Alkylmercaptoisatin umgesetzt.

PRAKTISCHER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Für die Reaktionen unter Feuchtigkeitsausschluß wurden die Schliffapparaturen vor dem Gebrauch mehrfach evakuiert, abgeflammt und mit trockenem Stickstoff gefüllt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach einschlägigen Vorschriften getrocknet und vor Gebrauch frisch destilliert (THF über metallischem Kalium).

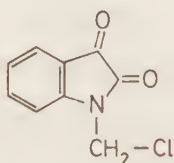
Die IR-Spektren wurden mit den Gittergeräten PE 221 und PE 237 der Fa. PERKIN-ELMER aufgenommen.

Die NMR-Spektren wurden mit den Kernresonanzspektrometern A -60 D und T -60 der Fa. VARIAN vermessen. Die Temperaturregelung erfolgte durch das V 6040-Zusatzgerät. Die Temperaturen wurden mit Hilfe der chemischen Verschiebung der Signale des Methanol- bzw. Glykolthermometers kalibriert.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Metallblock nach DAB 7 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die C-, H-, N-Analysen wurden mit dem Autoanalyser 185 der Fa. HEWLETT-PACKARD ausgeführt.

N-Chlormethyl-isatin (8)



17,7 g (0,1 Mol) N-Hydroxymethyl-isatin werden in 250 ml Thionylchlorid unter Rühren und Rückfluß 3 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und der zurückbleibende Kristallbrei mehrfach aus Tetra-chlorkohlenstoff umkristallisiert. Orangefarbene Kristalle, leicht löslich in Methylenchlorid, Aceton und Tetrahydrofuran, Schmp. 119° C.

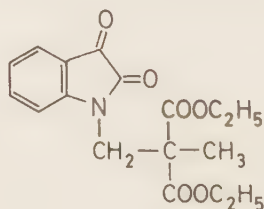
Ausbeute: quantitativ, nach dem Umkristallisieren 15,0 g
(76 % d. Theorie)

Analyse: $C_9H_6Cl NO_2$ (195,60)

Ber.: 55,26 % C 3,09 % H 7,16 % N 18,12 % Cl

Gef.: 55,00 % C 3,20 % H 7,05 % N 18,02 % Cl

N-Isatinomethyl-methyl-malonsäure-diäthylester (9)



3,5 g (0,02 Mol) Methylmalonsäure-diäthylester werden in 50 ml abs. THF gelöst und mit 0,46 g (0,02 Mol) Natrium solange erhitzt, bis das Metall verbraucht ist. Dann tropft man eine Lösung von 3,9 g (0,02 Mol) N-Chlormethyl-isatin in 20 ml abs. THF zu und kocht 12 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird von dem abgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Die zurückbleibende rote Schmiere kristallisiert nach mehrtägigem Stehenlassen im Kühlschrank durch und kann dann gut aus Ligroin umkristallisiert werden.

Rote, grobe Kristalle, Schmp. 98°C .

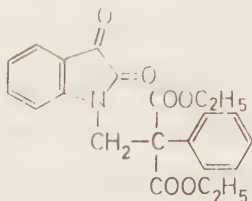
Ausbeute: 4,32 g (65 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (333,34)

Ber.: 61,25 % C 5,74 % H 4,20 % N

Gef.: 61,42 % C 5,70 % H 4,34 % N

N-Isatinomethyl-phenyl-malonsäure-diäthylester (10)



2,36 g (0,01 Mol) Phenylmalonsäure-diäthylester werden mit 0,23 g (0,01 Mol) Natrium und 1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-

isatin analog 9 umgesetzt.

Umkristallisiert wird aus Aethanol, Schmp. 301°C .

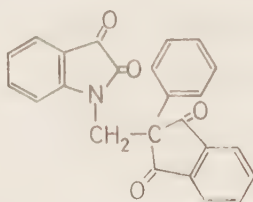
Ausbeute: 2,33 g (59 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ (395,41)

Ber.: 66,82 % C 5,35 % H 3,54 % N

Gef.: 66,80 % C 5,21 % H 3,72 % N

2-(N-Isatinomethyl)-2-phenyl-1,3-indandion (11)



In einem abgeflaminten 100 ml Dreihalskolben wird aus 2,22 g (0,01 Mol) 2-Phenylindandion und 0,23 g (0,01 Mol) Natrium eine Lösung des Salzes in 10 ml abs. THF hergestellt. 1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethylisatin werden in 20 ml abs. THF gelöst und dann langsam zutropft, wobei eine schwach exotherme Reaktion eintritt. Nach sechsstündigem Kochen am Rückflußkühler läßt man erkalten und schüttelt in einem Scheidetrichter 3 x mit je 30 ml Wasser aus, wobei man zur besseren Phasentrennung etwas Äther zusetzen muß. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach dem

Filtrieren am Rotavapor abgedampft. Der feste Rückstand kann gut aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp. 179°C .

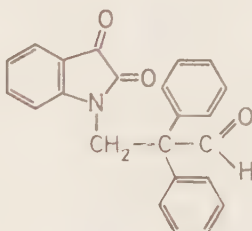
Ausbeute: 3,6 g (95 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (381,39)

Ber.: 75,58 % C 3,96 % H 3,67 % N

Gef.: 75,86 % C 4,14 % H 3,67 % N

N-Isatinomethyl-diphenyl-acetaldehyd (12)



2,0 g (0,01 Mol) Diphenylacetaldehyd werden in einem trockenen, mit Rührer und Calciumchloridrohr versehenen 100 ml Dreihalskolben mit 0,48 g (0,01 Mol) einer 50 proz. Suspension von Natriumhydrid in Paraffin und 50 ml abs. Äther 8 Stunden lang unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 1,95 g (0,01 Mol) der Chlormethylverbindung zugegeben und weitere 8 Stunden erhitzt. Dann wird vorsichtig mit 20 ml Wasser versetzt und die Lösung in einen Scheidetrichter übergeführt. Die ätherische Phase wird abgetrennt und die wässrige

noch zweimal mit je 20 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther nach dem Filtern abgedampft. Es bleiben gelbrote Kristalle zurück, die aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp. 285° C.

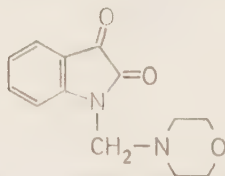
Ausbeute: 1,7 g (47 % d. Theorie)

Analyse: $C_{23}H_{17}NO_3$ (355,39)

Ber.: 77,73 % C 4,82 % H 3,94 % N

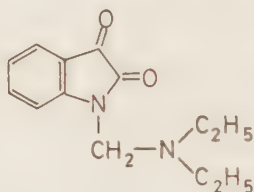
Gef.: 77,49 % C 4,81 % H 4,10 % N

N-Morpholinomethyl-isatin (14)



1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 50 ml abs. THF gelöst und dann 1,75 g (0,02 Mol) frisch destilliertes Morpholin in 10 ml abs. THF langsam zugetropft. Dabei ist eine schwach exotherme Reaktion und eine Trübung des Kolbeninhalts zu beobachten. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 1 Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt und im Filtrat das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Der zurückbleibende rote Brei fraktioniert über Nacht im

N-Diäthylaminomethyl-isatin (16)



1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden mit 1,46 g (0,02 Mol) frisch über Kaliumhydroxyd destilliertem Diäthylamin analog 14 umgesetzt. Das Auskochen des Kristallbreis mit Ligroin ergibt nach dem Filtrieren ein rotes Öl, das im Kühlschrank zu schönen, roten Nadeln kristallisiert.

Schmp. 70° C.

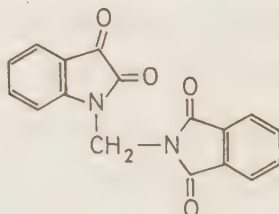
Ausbeute: 1,7 g (73 % d. Theorie)

Analyse: C₁₃H₁₆N₂O₂ (232,28)

Ber.: 67,22 % C 6,94 % H 12,05 % N

Gef.: 67,14 % C 7,15 % H 12,12 % N

N-Phthalimidomethyl-isatin (17)



3,91 g (0,02 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 60 ml abs. THF gelöst. Man fügt 3,70 g (0,02 Mol) Phthalimid-Kalium hinzu und kocht dann unter Rühren 24 Stunden am Rückflußkühler. Von dem anorganischen Salz wird abfiltriert, und die beim Einengen der Lösung anfallenden goldglänzenden Blättchen können aus Äthanol umkristallisiert werden.

Schmp. 206°C .

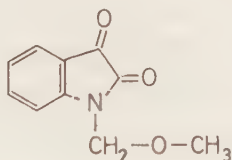
Ausbeute: 5,6 g (91 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (306,28)

Ber.: 66,67 % C 3,29 % H 9,15 % N

Gef.: 66,89 % C 3,30 % H 9,12 % N

N-Methoxymethyl-isatin (18)



0,23 g (0,01 Mol) metallisches Natrium werden in 50 ml abs. Methanol gelöst. Unter kräftigem Rühren wird eine Lösung von 1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin in 25 ml abs. Methanol zuge tropft und dann noch 12 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft, und aus dem schwarzen, kohlenstoffartigen Rückstand erhält man nach dem Umkristallisieren mit Ligroin

gelbe, glänzende Kristalle.

Schmp. 91°C .

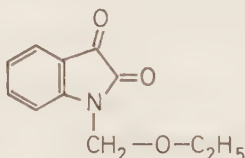
Ausbeute: 1,2 g (66 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ (191,18)

Ber.:	62,82 % C	4,74 % H	7,32 % N
-------	-----------	----------	----------

Gef.:	62,51 % C	4,99 % H	7,52 % N
-------	-----------	----------	----------

N-Äthoxymethyl-isatin (19)



3,91 g (0,02 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 50 ml abs. Äthanol gelöst und zu einer 0,02 molaren Natriumäthylatlösung in 100 ml abs. Äthanol getropft. Anschließend wird 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt und dann das Lösungsmittel vollständig abgedampft. Der Rückstand wird in einer Chloroform-Wasser-Mischung ausgeschüttelt und die wässrige Phase noch zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet, und nach dem Filtrieren wird das Chloroform am Rundverdampfer abgezogen. Beim Reiben mit dem Glasstab kristallisiert der Rückstand durch. Schmp. 81°C (Ligroin)

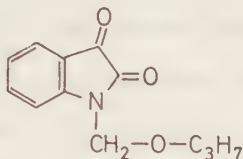
Ausbeute: 3,2 g (78 % d. Theorie)

Analyse: $C_{11}H_{11}NO_3$ (205, 21)

Ber.: 64,38 % C 5,40 % H 6,82 % N

Gef.: 64,41 % C 5,37 % H 6,54 % N

N-Propyloxymethyl-isatin (20)



3,91 g (0,02 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 100 ml n-Propanol mit einer 0,02 molaren Natriumpropylatlösung analog 19 zur Reaktion gebracht.

Schmp. $76^{\circ}C$ (Tetrachlorkohlenstoff)

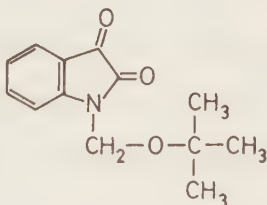
Ausbeute: 2,4 g (55 % d. Theorie)

Analyse: $C_{12}H_{13}NO_3$ (219, 24)

Ber.: 65,74 % C 5,98 % H 6,39 % N

Gef.: 66,07 % C 6,14 % H 6,24 % N

N-(2,2-Dimethyl-äthoxy)-methyl-isatin (21)



2,24 g (0,02 Mol) Kaliumtertiärbutylat werden in 80 ml abs. THF gelöst und eine Lösung von 3,91 g (0,02 Mol) N-Chlor-methyl-isatin in 20 ml abs. THF zugetropft. Anschließend wird noch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel am Rundverdampfer abdestilliert und der Rückstand in einer Chloroform-Wasser-Mischung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, und nach dem Filtrieren wird das Chloroform abgedampft. Beim Reiben mit dem Glasstab kristallisiert der Rückstand durch und kann dann aus Ligroin umkristallisiert werden.

Schmp. 69°C .

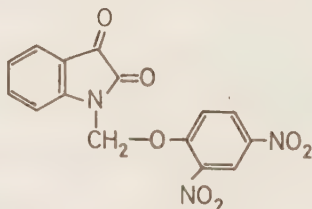
Ausbeute: 3,7 g (80 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233,26)

Ber.:	66,93 % C	6,48 % H	6,00 % N
-------	-----------	----------	----------

Gef.:	66,63 % C	6,10 % H	5,77 % N
-------	-----------	----------	----------

N-(2,4-Dinitrophenoxy)-methyl-isatin (22)



1,84 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitrophenol und 1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in einem trockenen, mit Rührer, Tropftrichter und Calciumchloridrohr versehenen 100 ml Dreihalskolben in 40 ml abs. THF gelöst und eine Lösung von 1 g Triäthylamin in 15 ml abs. THF langsam zugetropft. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Umsetzung beendet. Die nach dem Filtrieren und Einengen der Lösung anfallenden Kristalle lassen sich aus Acetonitril umkristallisieren. Schmp. 200⁰ C.

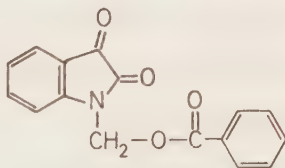
Ausbeute: 2 g (59 % d. Theorie)

Analyse: C₁₅H₉N₃O₇ (343,25)

Ber.:	52,48 % C	2,64 % H	12,24 % N
-------	-----------	----------	-----------

Gef.:	52,79 % C	2,82 % H	12,21 % N
-------	-----------	----------	-----------

N-(Benzoyloxymethyl)-isatin (23)



1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 30 ml abs. THF gelöst, 1,44 g (0,01 Mol) Natriumbenzoat zugesetzt und die Suspension 12 Stunden unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt.

Nach dem Erkalten wird durch eine Glasfritte G 4 filtriert, die Lösung stark eingengt und in den Kühlschrank gestellt.

Gelbe, glänzende Kristalle.

Schmp. 128°C (Ligroin).

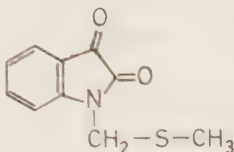
Ausbeute: 2,1 g (75 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (281, 27)

Ber.: 68,32 % C 3,94 % H 4,97 % N

Gef.: 68,63 % C 3,96 % H 5,12 % N

N-(Methylmercaptomethyl)-isatin (25)



3,9 g (0,02 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 70 ml abs. THF gelöst und durch ein Einleitungsrohr 1 g getrocknetes, gasförmiges Methylmercaptan eingeleitet. Unter Rühren werden 2,1 g Triäthylamin in 20 ml abs. THF zugetropft und nach der bald einsetzenden Trübung der Lösung wird noch eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann am Rotavapor vollständig abgedampft und der zurückbleibende Kristallbrei erst aus Ligroin, dann aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Rote Kristalle.

Schmp. : 125° C.

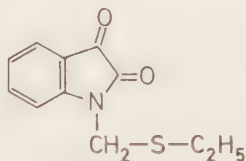
Ausbeute: 2,8 g (68 % d.Theorie)

Analyse: $C_{10}H_9NO_2S$ (207,25)

Ber. : 57,95 % C 4,37 % H 6,75 % N

Gef. : 58,02 % C 4,41 % H 6,78 % N

N-(Äthylmercaptomethyl)-isatin (26)



3,9 g N-Chlormethyl-isatin und 1,25 g Äthylmercaptan werden analog 25 umgesetzt.

Schmp. : 118° C (Ligroin)

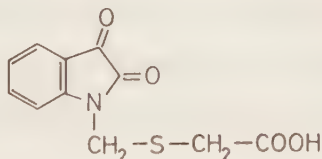
Ausbeute: 3,2 g (72 d. Theorie)

Analyse: $C_{11}H_{11}NO_2S$ (221,27)

Ber. : 59,70 % C 5,01 % H 6,32 % N 14,49 % S

Gef. : 60,06 % C 5,09 % H 6,57 % N 14,49 % S

S-(Isatino- N-methyl)-thioglykolsäure (27)



0,1 Mol Thioglykolsäure werden in 200 ml N-Natronlauge gelöst und dann 19,55 g (0,1 Mol) N-Chlormethyl-isatin auf einmal zugesetzt. Man rührt 3 Tage bei Raumtemperatur, die Reaktion von Thioglykolsäure mit Eisenchlorid in ammoniakal. Lösung ist dann negativ. Nun wird mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert, der Niederschlag auf einer Glasfritte scharf abgesaugt, getrocknet und zweimal aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. : 183° C.

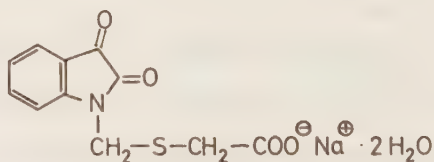
Ausbeute: 17,2 g (68 % d. Theorie)

Analyse: $C_{11}H_9NO_4S$ (251,26)

Ber.: 52,58 % C 3,61 % H 5,57 % N 12,76 % S

Gef.: 53,00 % C 3,69 % H 5,72 % N 13,16 % S

S-(Isatino-N-methyl)-thioglykolsaures Natrium (28)



S-(Isatino-N-methyl)-thioglykolsäure wird mit der genau äquivalenten Menge Natriumhydrogencarbonat in Wasser gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Dann wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die wässrige Phase eingedampft und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert. Die Verbindung enthält 2 Molekeln Kristallwasser.

Schmp. : 140 - 144° C (Zers.).

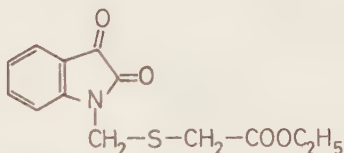
Ausbeute: quantitativ

Analyse: $C_{11}H_{12}NO_6S$ Na (309, 28)

Ber.: 42,72 % C 3,74 % H 4,53 % N 10,35 % S

Gef.: 42,51 % C 3,72 % H 4,54 % N 9,82 % S

S-(Isatino-N-methyl)-thioglykolsäureäthylester (29)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,20 g Mercaptoessigsäure-
äthylester werden analog 25 umgesetzt. Der rote Rückstand
kristallisierte nach 2 Tagen durch und läßt sich dann aus Ligroin
umkristallisieren.

Schmp. : 114° C.

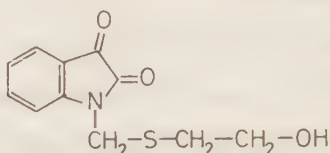
Ausbeute: 2,3 g (83 % d. Theorie)

Analyse: $C_{13}H_{13}NO_4S$ (279, 31)

Ber.: 55,90 % C 4,69 % H 5,01 % N 11,47 % S

Gef.: 55,61 % C 4,43 % H 4,91 % N 11,53 % S

N-(β -Hydroxyäthylmercapto-methyl)-isatin (30)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 0,78 g 1-Mercaptoäthanol werden analog 25 umgesetzt.

Schmp. : 118⁰ C (Methanol)

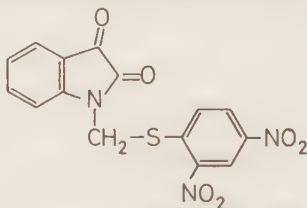
Ausbeute: 1,5 g (63 % d. Theorie)

Analyse: C₁₁H₁₁NO₃S (237, 27)

Ber. : 55,68 % C 4,67 % H 5,90 % N 13,51 % S

Gef. : 55,36 % C 5,09 % H 5,62 % N 13,18 % S

N-(2,4-Dinitrophenylmercapto-methyl)-isatin (31)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 2,0 g 2,4-Dinitrothiophenol werden analog 25 umgesetzt. Schon beim Einengen des Filtrats fallen Kristalle aus, die sich aus Acetonitril umkristallisieren lassen.

Schmp. : 201⁰ C.

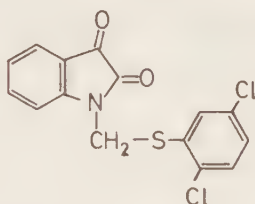
Ausbeute: 2,3 g (64 % d. Theorie)

Analyse: $C_{15}H_9N_3O_6S$ (359, 31)

Ber.: 50,14 % C 2,52 % H 11,69 % N 8,92 % S

Gef.: 50,54 % C 2,52 % H 11,88 % N 8,75 % S

N-(2,5-Dichlorphenylmercapto-methyl)-isatin (32)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,8 g 2,5-Dichlorthiophenol werden analog 25 umgesetzt. Der trockene Rückstand kann sofort aus Acetonitril umkristallisiert werden.

Schmp.: 168° C.

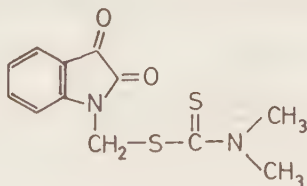
Ausbeute: 2,4 g (71 % d. Theorie)

Analyse: $C_{15}H_9Cl_2NO_2S$ (338, 21)

Ber.: 53,27 % C 2,68 % H 4,14 % N 9,48 % S

Gef.: 53,52 % C 2,87 % H 4,31 % N 9,39 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N,N-dimethyl-dithiocarbaminsäure-ester (36)



1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 20 ml Aceton gelöst. Unter starkem Rühren wird eine wässrige Lösung von 1,43 g (0,01 Mol) N,N-Dimethyl-dithiocarbamidsaurem Natrium auf einmal zugesetzt. Man stellt die klare Lösung in Eis und gibt langsam Eiswasser hinzu. Es scheidet sich ein rotes Öl ab, das langsam durchkristallisiert. Man saugt auf einer Glasfritte scharf ab, trocknet den Rückstand gut und kristallisiert dann aus Tetra-chlorkohlenstoff um.

Schmp. : 228° C.

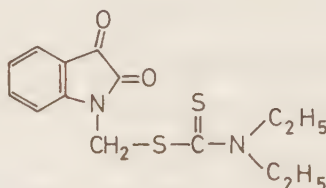
Ausbeute: 2,6 g (93 % d. Theorie)

Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O_2S_2$ (280,36)

Ber. : 51,40 % C 4,31 % H 9,99 % N 22,87 % S

Gef. : 51,22 % C 4,14 % H 9,92 % N 22,56 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N,N-diäthyl-dithiocarbamidsäure-ester (37)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,71 g N,N-Diäthyl-dithio-carbamidsaures Natrium werden analog 36 umgesetzt.

Schmp. : 108° C. (Ligroin)

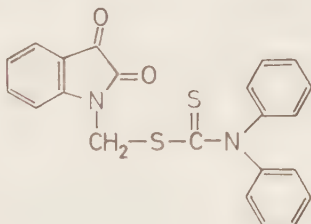
Ausbeute: 2,6 g (85 % d. Theorie)

Analyse: $C_{14}H_{16}N_2O_2S_2$ (308, 42)

Ber.: 54,52 % C 5,22 % H 9,08 % N 20,79 % S

Gef.: 54,20 % C 5,54 % H 9,09 % N 20,87 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N,N-diphenyl-dithiocarbamidsäure-ester (38)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 2,67 g N,N-Diphenyl-dithiocarbamidsaures Natrium werden analog 36 umgesetzt. Hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 166° C. (Ligroin)

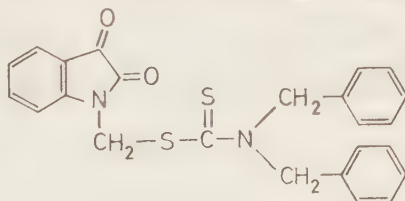
Ausbeute: 3 g (74 % d. Theorie)

Analyse: $C_{22}H_{16}N_2O_2S_2$ (404, 51)

Ber.: 65,32 % C 3,99 % H 6,93 % N 15,85 % S

Gef.: 64,85 % C 3,70 % H 7,00 % N 15,60 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N,N-dibenzyl-dithiocarbamidsäure-ester (39)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 2,95 g N,N-Dibenzyl-dithiocarbamidsaures Natrium werden analog 36 umgesetzt. Gelbe Kristalle.

Schmp. : 136° C (Tetrachlorkohlenstoff)

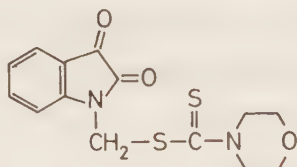
Ausbeute: 3,9 g (90 % d. Theorie)

Analyse: C₂₄H₂₀N₂O₂S₂ (432,56)

Ber. : 66,64 % C 4,66 % H 6,47 % N 14,82 % S

Gef. : 66,34 % C 5,08 % H 6,44 % N 15,04 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N-3-Oxapentamethylen-dithiocarbamidsäure-
ester (40)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,85 g N-(3-Oxapentamethylen)-dithiocarbamidsaures Natrium werden analog 36 umgesetzt.

Schmp. : 187° C (Essigester)

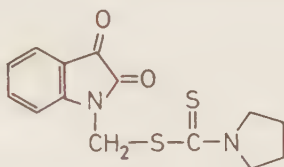
Ausbeute: 2,8 g (87 % d. Theorie)

Analyse: C₁₄H₁₄N₂O₃S₂ (322,41)

Ber. : 52,15 % C 4,37 % H 8,68 % N 19,89 % S

Gef. : 51,70 % C 4,70 % H 8,81 % N 19,73 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N-tetramethylen-dithiocarbamidsäure-ester (41)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,69 g N-Tetramethylen-dithiocarbamidsaures Natrium werden analog 36 umgesetzt.

Schmp.: 197° C (Tetrachlorkohlenstoff)

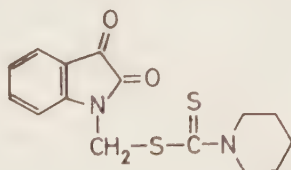
Ausbeute: 2,4 g (79 % d. Theorie)

Analyse: C₁₄H₁₄N₂O₂S₂ (306,41)

Ber.: 54,87 % C 4,60 % H 9,14 % N 20,92 % S

Gef.: 55,36 % C 4,71 % H 9,15 % N 20,95 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N-pentamethylen-dithiocarbamidsäure-ester (42)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,83 g N-Pentamethylen-dithiocarbamidsaures Natrium werden analog 36 umgesetzt.

Schmp.: 188° C (Tetrachlorkohlenstoff)

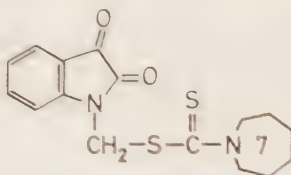
Ausbeute: 2,7 g (84 % d. Theorie)

Analyse: $C_{15}H_{16}N_2O_2S_2$ (320,43)

Ber.: 56,22 % C 5,03 % H 8,74 % N 20,01 % S

Gef.: 56,12 % C 4,95 % H 8,67 % N 19,84 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N-hexamethylen-dithiocarbamidsäure-ester (43)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,97 g N-Hexamethylen-dithiocarbamidsäures Natrium werden analog 36 umgesetzt.

Schmp.: 159° C (Tetrachlorkohlenstoff)

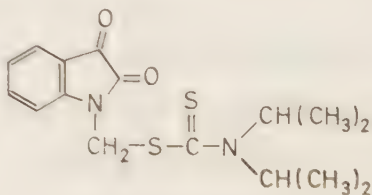
Ausbeute: 2,8 g (84 % d. Theorie)

Analyse: $C_{16}H_{18}N_2O_2S_2$ (334,46)

Ber.: 57,45 % C 5,42 % H 8,37 % N 19,17 % S

Gef.: 57,96 % C 5,38 % H 8,36 % N 19,59 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N,N-diisopropyl-dithiocarbamidsäure-ester (44)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,99 g N,N-Diisopropyl-dithiocarbamidsaures Natrium werden analog 36 umgesetzt.

Das nach dem Zufügen von Eiswasser sich absetzende Öl kristallisiert nicht durch und muß mit Chloroform ausgeschüttelt werden. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird dieses am Rotavapor abgedampft und beim Reiben mit dem Glasstab kristallisiert der Rückstand durch.

Schmp. : 120° C (Ligroin)

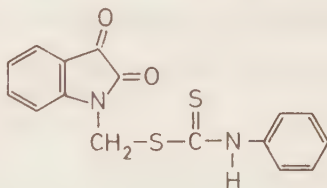
Ausbeute: 3 g (89 % d. Theorie)

Analyse: $C_{16}H_{20}N_2O_2S_2$ (336,47)

Ber. : 57,11 % C 5,99 % H 8,32 % N 19,05 % S

Gef. : 56,82 % C 6,10 % H 8,32 % N 19,06 % S

S-(Isatino-N-methyl)-N-phenyl-dithiocarbamidsäure-ester (45)



1,95 g N-Chlormethyl-isatin und 1,91 g N-Phenyl-dithiocarbamidsaures Natrium werden wie vorstehend beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Schmp. : 133 - 136° C (Tetrachlorkohlenstoff)

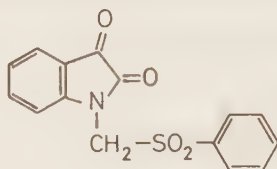
Ausbeute: 2,7 g (82 % d. Theorie)

Analyse: $C_{16}H_{12}N_2O_2S_2$ (328,41)

Ber.: 58,51 % C 3,68 % H 8,52 % N 19,52 % S

Gef.: 58,46 % C 3,51 % H 8,73 % N 19,55 % S

N-Isatinomethyl-phenyl-sulfon (47)



1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 40 ml abs. Dimethylformamid gelöst und dann mit 1,80 g (0,01 Mol) Natriumbenzolsulfonat versetzt. Man kocht kurz auf und fällt das Sulfon nach dem Erkalten durch Zugabe von 100 ml Wasser aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und nach dem Trocknen aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp.: 224° C.

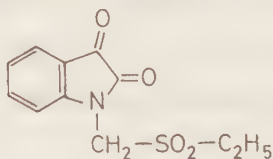
Ausbeute: 1,9 g (63 % d. Theorie)

Analyse: $C_{15}H_{11}NO_4S$ (301,32)

Ber.: 59,79 % C 3,67 % H 4,65 % N 10,64 % S

Gef.: 59,76 % C 3,73 % H 4,37 % N 10,62 % S

N-Isatinomethyl-äthyl-sulfon (48)



1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 40 ml abs. Dimethylformamid mit einem Überschuß von Natriumäthylsulfinat analog 47 zur Reaktion gebracht und mit 300 ml Wasser ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man gelbe Nadeln. Schmp.: 160° C.

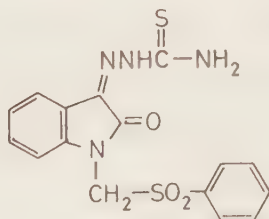
Ausbeute: 0,9 g (35 % d. Theorie)

Analyse: C₁₁H₁₁NO₄S (253,27)

Ber.: 52,16 % C 4,37 % H 5,53 % N 12,65 % S

Gef.: 52,22 % C 4,37 % H 5,47 % N 12,92 % S

N-Phenylsulfonylmethyl-isatin-3-thiosemicarbazon (50)



0,91 g (0,01 Mol) Thiosemicarbazid werden in 10 ml Wasser durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Anschließend gibt

man 3,01 g (0,01 Mol) N-Isatinomethyl-phenyl-sulfon und 10 ml Äthanol hinzu und erhitzt 2 Stunden unter Rühren am Rückflußkühler. Die hellgelben Kristalle werden auf einer Glasfritte abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und nach dem Trocknen aus viel Acetonitril umkristallisiert.

Schmp. : 280° C (Zers.)

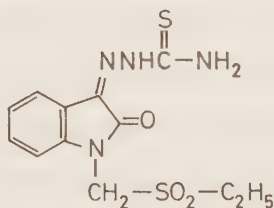
Ausbeute: 2,8 g (75 % d. Theorie)

Analyse: C₁₆H₁₄N₄O₃S₂ (374,44)

Ber. : 51,32 % C 3,77 % H 14,96 % N 17,12 % S

Gef. : 51,16 % C 3,85 % H 14,94 % N 17,41 % S

N-Äthylsulfonylmethyl-isatin-3-thiosemicarbazon (51)



0,91 g (0,01 Mol) Thiosemicarbazon werden mit 2,53 g (0,01 Mol) N-Isatinomethyl-äthyl-sulfon wie vorstehend umgesetzt. Die gelben Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert.

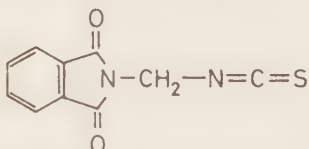
Schmp. : 250° C (Zers.)

Ausbeute: 3,08 g (95 % d. Theorie)

Analyse: C₁₂H₁₄N₄O₃S₂ (326,39)

Ber.:	44,15 % C	4,32 % H	17,16 % N	19,64 % S
Gef.:	43,84 % C	4,17 % H	17,10 % N	18,89 % S

N-Phthalimidomethyl-isothiocyanat (59)



In einem trockenen 100 ml Dreihalskolben, versehen mit Calciumchloridrohr, Innenthermometer und kräftigem KPG-Rührer, werden 20,4 g Kaliumrhodanid und 7,32 g Natriumrhodanid (Molverhältnis 7 : 3) auf dem Ölbad bei 140⁰ C zum Schmelzen gebracht. Die Salze werden vorher 24 Stunden bei 120⁰ C im Trockenschrank getrocknet, anschließend fein gepulvert und dann innig miteinander im Mörtel verrieben. In diese Salzschnelze werden unter kräftigem Rühren in kleinen Anteilen 20 g N-Chlormethyl-phthalimid hinzugegeben, dabei sollte die Temperatur der Salzschnelze nicht über 150⁰ C ansteigen. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 10 Minuten in der Hitze weitergerührt. Nach dem Erkalten wird mit reichlich Aceton extrahiert und das Filtrat völlig eingedampft. Der Rückstand wird in einer Chloroform-Wasser-Mischung ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren am Rotavapor eingedampft. Der feste Rückstand lässt sich gut aus Ligroin umkristallisieren.

Schmp.: 119⁰ C.

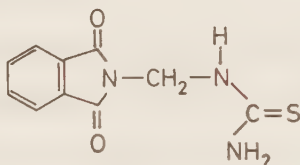
Ausbeute: 13,5 g (62 % d. Theorie)

Analyse: C₁₀H₆N₂O₂S (218,23)

Ber.: 55,03 % C 2,77 % H 12,83 % N 14,69 % S

Gef.: 55,21 % C 2,60 % H 12,77 % N 14,87 % S

N-Phthalimidomethyl-thioharnstoff (64)



In eine Lösung von 2,18 g (0,01 Mol) N-Phthalimidomethyl-isothiocyanat in 100 ml trockenem Äther wird 15 Minuten lang gasförmiges Ammoniak eingeleitet. Die ausgefallenen, fast analysenreinen weißen Kristalle werden abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert.

Schmp.: 245 - 248⁰ C.

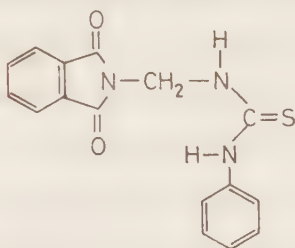
Ausbeute: 2,2 g (93 % d. Theorie)

Analyse: C₁₀H₉N₃O₂S (235,26)

Ber.: 51,05 % C 3,85 % H 17,86 % N 13,62 % S

Gef.: 51,29 % C 3,59 % H 18,10 % N 13,59 % S

N-Phthalimidomethyl-N'-phenyl-thioharnstoff (65)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 2,18 g (0,01 Mol) N-Phthalimidomethyl-isothiocyanat in 100 ml trockenem Äther gelöst. Zu der erwärmten Lösung tropft man 0,95 g (0,01 Mol) frisch destilliertes Anilin in 10 ml Äther und kocht dann eine halbe Stunde unter Rückfluß. Nach dem Erkalten werden die ausgefallenen weißen Kristalle abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 180 - 182° C.

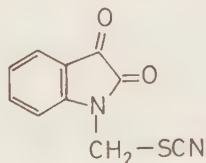
Ausbeute: 2,6 g (83 % d. Theorie)

Analyse: C₁₆H₁₃N₃O₂S (311,36)

Ber.: 61,72 % C 4,20 % H 13,49 % N 10,29 % S

Gef.: 61,52 % C 4,16 % H 13,55 % N 10,56 % S

N-Isatinomethyl-thiocyanat (66)



1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 30 ml frisch über Phosphorpentoxyd destilliertem Aceton gelöst und in einem Dewar-Gefäß auf -10°C abgekühlt. Man setzt 1,66 g (0,01 Mol) Silberrhodanid hinzu, verschließt den 100 ml Kolben mit einem Trockenrohr und umwickelt ihn mit Aluminiumfolie, um eine Zersetzung der Silbersalze durch Lichteinfluß zu vermeiden. Anschließend wird 72 Stunden bei -5°C ($\pm 5^{\circ}$) mit einem Magnetrührer gerührt; das ungelöste Silberhalogenid wird durch Filtration durch eine Glasfritte abgetrennt und das Filtrat stark eingeeengt. Die ausgefallenen, goldgelb glänzenden Blättchen schmelzen bei 142°C .

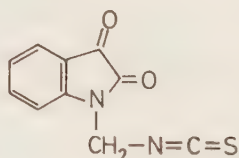
Ausbeute: 1,5 g (68 % d. Theorie)

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (218, 23)

Ber.: 55,03 % C 2,77 % H 12,83 % N 14,69 % S

Gef.: 54,96 % C 2,45 % H 12,80 % N 14,25 % S

N-Isatinomethyl-isothiocyanat (61)



Methode A:

1,95 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-isatin werden in 30 ml trockenem Aceton gelöst und mit 1 g Kaliumrhodanid versetzt. Es erfolgt eine sofortige Trübung. Anschließend wird 2 Stunden unter Rückfluß

erhitzt, nach dem Erkalten durch eine Glasfritte G 4 filtriert und das Filtrat am Rotavapor eingedampft. Der feste Rückstand läßt sich aus Aceton zu schönen, großen Rhomben umkristallisieren. Schmp. : 127⁰ C.

Ausbeute: 1,85 g (85 % d. Theorie)

Analyse: C₁₀H₆N₂O₂S (218, 23)

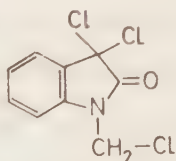
Ber.: 55,03 % C 2,77 % H 12,83 % N 14,69 % S

Gef.: 55,02 % C 2,84 % H 12,86 % N 14,51 % S

Methode B:

Eine 0,1 molare Lösung von N-Isatinomethyl-thiocyanat in abs. THF wird 48 Stunden bei 60⁰ C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen.

N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol (67)



17,7 g (0,1 Mol) N-Hydroxymethyl-isatin werden in 250 ml Thionylchlorid eingetragen und dann 1 ml trockenes Pyridin zugesetzt. Die klare Lösung wird 3 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und der zurückbleibende Kristallbrei

mehrfach aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Grobe, orangefarbene Plättchen.

Schmp.: 143° C. Leicht löslich in Aceton und Methylenchlorid.

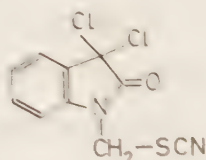
Ausbeute: praktisch quantitativ.

Analyse: $C_9H_6Cl_3NO$ (250,51)

Ber.: 43,15 % C 2,41 % H 42,45 % Cl 5,59 % N

Gef.: 43,26 % C 2,50 % H 42,22 % Cl 5,78 % N

N-Thiocyanatomethyl-3,3-dichloroxindol (68)



5 g (0,02 Mol) N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol werden in 20 ml abs. Dimethylformamid gelöst und mit 2,5 g Ammoniumthiocyanat versetzt. Man rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur und fügt dann unter weiterem Rühren so lange tropfenweise Wasser hinzu, bis keine Trübung mehr entsteht. Das ausgefallene Produkt wird scharf abgesaugt, sorgfältig getrocknet und zweimal aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Feine, rosa farbene Plättchen.

Schmp.: 119° C.

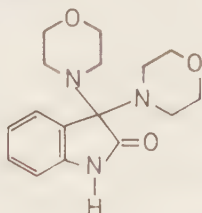
Ausbeute: 5 g (91 % d. Theorie)

Analyse: $C_{10}H_6Cl_2N_2OS$ (273,14)

Ber.: 43,97 % C 2,21 % H 25,95 % Cl 10,25 % N 11,73 % S

Gef.: 44,05 % C 2,19 % H 26,13 % Cl 10,40 % N 11,72 % S

3,3-Dimorpholino-oxindol (69)



2,5 g (0,01 Mol) N-Chlormethyl-3,3-dichloroxindol werden in 50 ml abs. THF gelöst und eine Lösung von 5,3 g (0,06 Mol) Morpholin in 10 ml abs. THF wird langsam zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und kocht dann eine halbe Stunde unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird von dem ausgefallenen Hydrochlorid abfiltriert und die Lösung am Rotavapor stark eingengt. Beim Kühlen in Eis fallen Kristalle aus, die aus Acetonitril umkristallisiert werden können.

Schmp.: 200° C (Zers.)

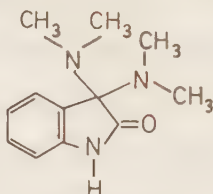
Ausbeute: 1,2 g (39 % d. Theorie).

Analyse: $C_{16}H_{21}N_3O_3$ (303,36)

Ber.: 63,34 % C 6,97 % H 13,85 % N

Gef.: 63,41 % C 7,07 % H 13,88 % N

3, 3-Bis-(dimethylamino)-oxindol (70)



2, 5 g (0, 01 Mol) N-Chlormethyl-3, 3-dichloroxindol und 2, 7 g (0, 06 Mol) Dimethylamin werden analog 69 in abs. THF zur Reaktion gebracht. Die beim Einengen des Filtrats ausfallenden Kristalle konnten nicht umkristallisiert werden.

Schmp. : 110 - 114⁰ C (Zers.)

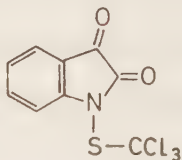
Ausbeute: 0, 95 g (44 % d. Theorie)

Analyse: C₁₂H₁₇N₃O (219, 28)

Ber. : 65, 72 % C 7, 81 % H 19, 16 % N

Gef. : 64, 61 % C 7, 77 % H 18, 88 % N

N-Trichlormethylmercapto-isatin (73)



2, 94 g (0, 02 Mol) Isatin werden in 100 ml abs. THF gelöst und 3, 7 g (0, 02 Mol) Trichlormethylsulfenylchlorid hinzugefügt. Aus einem Tropftrichter werden 2 g Triäthylamin in 10 ml abs. THF gelöst zugetropft und dann 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht.

Von dem Hydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat am Rotavapor eingedampft. Die über Nacht kristallisierende Flüssigkeit wird mehrmals aus Ligroin umkristallisiert.

Schmp.: 121° C.

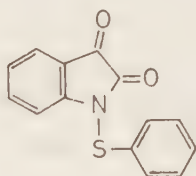
Ausbeute: 4,8 g (81 % d. Theorie)

Analyse: $C_9H_4Cl_3NO_2S$ (296,56)

Ber.: 36,45 % C 1,35 % H 4,72 % N 10,81 % S 35,86 % Cl

Gef.: 36,44 % C 1,43 % H 4,80 % N 10,96 % S 35,31 % Cl

N-Phenylmercapto-isatin (75)



2,94 g (0,02 Mol) Isatin und 2,88 g (0,02 Mol) Phenylsulfenylchlorid werden analog 73 zur Reaktion gebracht.

Schmp.: 120° C (Ligroin)

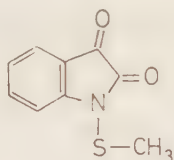
Ausbeute: 4 g (78 % d. Theorie)

Analyse: $C_{14}H_9NO_2S$ (225,29)

Ber.: 65,86 % C 3,55 % H 5,48 % N 12,55 % S

Gef.: 65,96 % C 3,61 % H 5,65 % N 12,95 % S

N-Methylmercapto-isatin (74)



1,47 g (0,01 Mol) Isatin und 0,82 g (0,01 Mol) frisch hergestelltes Methylsulfenylchlorid werden analog 73 umgesetzt.

Schmp.: 101° C (Ligroin)

Ausbeute: 1,4 g (72 % d. Theorie)

Analyse: C₉H₇NO₂S (193,22)

Ber.: 55,94 % C 3,65 % H 7,24 % N 16,59 % S

Gef.: 56,30 % C 3,50 % H 7,41 % N 16,05 % S

Lebenslauf.

Am 11. September 1941 wurde ich als drittes Kind des heutigen Finanzgerichtspräsidenten Friedhelm Schwartz und seiner Ehefrau Marianne geb. Schubert in Leipzig geboren. Nach der Flucht besuchte ich von 1948 - 1952 die Volksschule in Hamburg-Osterbrook, 1952 - 1954 das Hebbel-Gymnasium in Kiel und von 1954 bis zum Abitur am 13. Februar 1961 die Bismarck-Schule in Elmshorn.

Anschließend meldete ich mich zu einem freiwillig verlängerten Grundwehrdienst in der Bundeswehr, aus der ich im Herbst 1962 als Leutnant d. Res. ausschied.

Nach einem dreisemestrigen Jurastudium an der Universität in Hamburg begann ich im April 1964 mein Praktikum in der Anker-Apotheke in Uetersen, das ich in der Apotheke des Allgem. Krankenhauses Hamburg-Heidelberg fortsetzte. Das pharmazeutische Vorexamen legte ich im Herbst 1965 in Kiel ab.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn, das ich mit dem Staatsexamen am 9. Oktober 1968 beendete. Nach einem Fortgeschrittenenpraktikum arbeite ich seit März 1969 als Doktorand von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie, seit April 1970 bin ich wissenschaftlicher Angestellter.

Am 2. Oktober 1965 heiratete ich die Apothekerin Sigrid Schoenemann. 1967 und 1968 wurden unsere beiden Kinder geboren.

Meine Approbation als Apotheker erhielt ich am 24. November 1971.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Böhme, Dimroth, Ebel, Hartke, Kating, Kuhn, Koransky, List, Mahr, Musso, Neidlein, Nultsch, Schmid, Schmitz, Seitz, v. Stosch, Unterhalt, Walcher.

